

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Freien Universität Berlin, Klinikum Steglitz
Direktor: Prof. Dr. W. Umbach

Vergleich der oralen und parenteralen Prodipin-Therapie bei Parkinsonsyndrom

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ahmed Hayajneh

geboren in Deiersneh/Jordanien

1977
-

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Neurochirurgischen Klinik
der Freien Universität Berlin, Klinikum Steglitz
Direktor: Prof. Dr. W. Umbach

Vergleich der oralen und parenteralen Prodipin-Therapie bei Parkinsonsyndrom

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ahmed Hayajneh

geboren in Deiersneh/Jordanien

Referent : Prof. Dr. W. Umbach
Korreferent : Prof. Dr. W. Girke

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am ; 5.1.1977



Diese Arbeit ist meiner Frau Ingrid gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung

- | | |
|---|---|
| 1. Extrapyramidal-motorisches System
(Stammgangliensystem) | 2 |
| 2. Pathophysiologie des Parkinson-Syndroms | 7 |

II. Klinik des Parkinson-Syndroms

- | | |
|---|----|
| A) Beeinträchtigung der primären Bewegungs-
automatismen | 10 |
| 1. Akinese | 10 |
| 2. Fehlende Mitbewegung | 11 |
| 3. Pro-, Retro- und Lateropulsion | 11 |
| 4. Akinesia paradoxa | 11 |
| B) Erhöhung des extrapyramidalen Tonus | 12 |
| 1. Rigor | 12 |
| 2. Zunahme des Haltetonus | 12 |
| 3. Zahnradphänomen | 12 |
| 4. Haltung und Deformationen | 12 |
| 5. Zunahme des Antagonistentonus | 13 |
| C) Tremor | 13 |
| D) Vegetative Symptome | 15 |
| E) Psychische Symptome | 16 |
| F) Atemstörungen | 16 |

III. Biochemie der Parkinson'schen Krankheit 18

- | | |
|--------------------------|----|
| 1. Einführung - Prodipin | 22 |
|--------------------------|----|

2. Biochemie	25
3. Klinische Untersuchung	26
4. Untersuchungen über Psycho-Physiologische und Psychomotorische Wirkungen an den gesunden Probanden	27
Vergleich Prodipin gegen Placebo	27
Vergleich Prodipin gegen Amphetaminsulphat	28

IV. Fragestellung

Ausführung und Methode	31
Prüfen der Wirkung von Prodipin	34
Erklärungen zu den einzelnen Tests und Untersuchungen	37
Das Benotungssystem	40
Ergebnisse	41
Besprechung der Ergebnisse	45
Diskussion	52
Zusammenfassung	57
Literaturverzeichnis	I-XV

E I N L E I T U N G

Im Vordergrund des Parkinsonsyndroms steht die allgemeine Verarmung an spontanen und reaktiven Bewegungen (Akinese) und eine ohne Veränderung der Sehnenreflexe einhergehende Steigerung des Muskeltonus (Rigor). Das augenfällige Zittern (Tremor) kommt nur in ca. 80 % der Fälle (Hassler 1953) vor.

Alle Formen der Motorik werden von der Akinese beeinflusst, so daß der Kranke schon an der typischen Haltung erkannt wird. Von den vegetativen Symptomen sind vermehrter Speichelfluß, gesteigerte Talgdrüsentätigkeit und erhöhte Schweißsekretion die häufigsten, während verstärkte Tränensekretion, Magen/Darmstörungen, Inkontinenzerscheinungen, Oligurie, Glukosurie, Abmagerung, Puls- und Blutdruckschwankungen, Hitzegefühle weniger konstant gefunden werden.

Die differentialdiagnostischen Probleme sind beim Parkinsonsyndrom einmal die Früherkennung der initialen Partialsyndrome, zum anderen die artdiagnostischen Zuordnungen der Syndrome zu der Parkinsonkrankheit als einer sporadischen oder familiären degenerativen Systemerkrankung oder zu den postenzephalitischen, medikamentösen, toxischen, vaskulären, tumorösen und anderen Formen des symptomatischen Parkinsonismus.

Extrapiramidal-motorisches System (Stammgangliensystem)

In der hierarchischen funktionellen Ordnung der Motorik steht das EPS zwischen der grundlegenden Haltung, Stellung und Stützmotorik als einer reflektorischen und automatischen Leistung des tieferen Hirnstammes und Kleinhirns einerseits und hochdifferenzierten telekinetischen Willkürmotorik kortikalen Ursprungs andererseits (Hess, Basel 1954).

Die Aufgaben des EPS sind:

1. Die prägende Mitwirkung bei der ursprünglich von Antrieb und Affekt her initiierte Lokomotion, also Hinwendung und Fortbewegung im Raum.
2. Die Gestaltung von einfachen, vitalen, repetitiven Bewegungsabläufen wie Beissen, Kauen, Sexualmotorik usw., sowie von komplexen Angst-, Abwehr- und Aggressionsbewegungen.
3. Die automatische Assoziation, Harmonisierung und Dynamisierung der bei diesen Bewegungsabläufen getätigten Teil- und Einzelbewegungen sowie Haltungsänderung (Basodynamische Komponente der Prinzipalmotorik im Sinne von Hess und von Monakow).

Die maximale Kortikalisierung des menschlichen

Gehirns, auch hinsichtlich seiner zentralen Motorik, bringt es mit sich, daß auch für die überwiegend automatisch ablaufenden Bewegungsvorgänge der genannten Art die motorischen Rindenfelder die Führungsfunktion innehaben und im Sinne von Initiierung, Verstärkung, Verfeinerung und willkürlicher Modifikation ausüben. Dennoch bedarf es für die Ausführung aller dieser vom Menschen zu erlernenden Loko- und Vital-motorischen Bewegungsabläufe eines intakten Stammgangliensystems, sollen sie nicht in ihre Komponenten auseinanderfallen (Bewegungsdissoziation), ihre Harmonie und individuelle Dynamik verlieren, ja schliesslich verebben (Akinese) oder aber in überschüssende phasische oder tonische Einzelaktionen und Verzerrungen ausarten (Hyperkinesen). Funktionell stellt dabei entsprechend der herausgestellten Zwischenstellung des EPS das Neostriatum in Wechselverbindung den Anschluß zu den kortikal-motorischen Führungszentren her und zwar kortikofugal unmittelbar und kortikopetal via inneres Pallidumglied und ventrolateraler Thalamuskern, während die Substantia nigra und der Nukleus ruber kaudalwärts die efferenten deszendierenden Verbindungen zu den myostatischen motorischen Zentren im tieferen Hirnstamm mit ihren überwiegend tonischen Funktionen herstellen. Darüber hinaus bestehen sehr enge vielfältige Verbindungen der ipsilateralen und contralateralen Stammganglienkern untereinander.

Störungen innerhalb der EPS sind Anlaß einer Reihe von Krankheitsbildern, deren Hauptvertreter die Parkinson'sche Erkrankung darstellt.

Anatomisch werden die Begriffe EPS und Stammganglien weder synonym noch jedes für sich genommen immer gleichbedeutend genutzt. Zu den Stammganglien wurde ursprünglich auch der Thalamus gerechnet. Die Zusammenfassung der motorischen Stammganglienkerne zum EPS im engeren Sinne das Corpus Striatum mit seinen neostriären (Caudatum, Putamen, Claustrum) und paläostriären Anteil (Pallidum, Ansæ pedunculares), der Subthalamus (mit dem Nukleus Subthalamicus Luysi und der Zona incerta) und die Gruppe der in den Subthalamus hereinragenden großen mesencephalen Kerne (Substantia nigra und Nukleus ruber) gerechnet. All diese Kerne sind paarig angelegt. Diese können heute nicht mehr als für bestimmte Funktionen allein zuständig lokale Einzelzentren sondern müssen als Teile mehrerer ineinandergreifender und übergreifender extrapyramidal-motorischer Neuronensysteme gesehen werden.

Das extrapyramidale motorische System und dessen Beziehung zu anderen Teilen des Zentralnervensystems (Stieve/Kirsche 1964).

Kerne des extrapyramidalen Systems (EPS)

- a) Nc. caudatus)
- b) Putamen) Striatum
- c) Globus pallidus (pars pallida)
- d) Nc. subthalamicus (Luysi)
- e) Subst. nigra, Soemmerringi (Nc. niger)
- f) Nc. ruber
- g) Nc. dentatus
- h) Formatio reticularis

Leitungssysteme des extrapyramidalen Systems (EPS)
Verbindungen zwischen Hirnrinde (Areae 4, 6 und 8) und
Kernen des EPS

- 1. Tr. corticostriatalis
- 2. Tr. corticopallidalis
- 3. Tr. corticotectalis
- 4. Tr. corticorubralis
- 5. Tr. corticonigralis
- 6. Tr. corticoreticularis
- 7. Tr. corticopontini

Verbindungen der Kerne des EPS innerhalb des Gehirnes

- 8. Verb. zwischen Striatum und Pallidum
- 9. Tr. striatonigralis
- 10. Tr. pallidohypothalamicus
- 11. Tr. pallidorubralis
- 12. Tr. pallidonigralis
- 13. Tr. pallidoolivaris

14. Tr. pallidoreticularis
15. Tr. subthalamorubralis
16. Tr. rubroreticularis
17. Tr. rubroolivaris

Verbindungen des EPS zum Rückenmark

18. Tr. rubrospinalis
19. Tr. reticulospinalis
20. Tr. tectospinalis
21. Tr. olivospinalis
22. Tr. vestibulospinalis
23. Tr. nigrospinalis

Weitere für die Leistungen des EPS wesentliche Bahnen

- Tr. cerebellorubralis
- Tr. cerebelloolivaris
- Tr. embolothalamicus
- Tr. dentatothalamicus
- Tr. pontocerebellaris
- Tr. olivocerebellaris

Pathophysiologie des Parkinson-Syndroms

Pathologisch-anatomisch findet man die konstantesten Zellveränderungen in den pigmenthaltigen Kernen, insbesondere in der Substantia nigra, im Locus coeruleus und im dorsalen Vagus Kern, ferner im Pallidum (Hassler 1953). Die klinischen Symptome imponieren als Rigidität der Muskulatur, Bewegungsarmut (Akinese und Amimie) vegetative Störungen, wie Salbengesicht, Speichelfluß und vasomotorische Störungen, ferner in der Mehrzahl der Fälle als Ruhetremor mit auffallend konstanter Frequenz.

1. Rigor: Beim Rigor finden sich nebeneinander eine gesteigerte Bahnung und Hemmung auf spinalem Niveau. Durch einen Hemmungsmechanismus wird der Rigor beim Zahnradphänomen periodisch unterbrochen. Die genauere Analyse ergibt:
 - a) verkürzt man einen Muskel, so nimmt die Innervation zu, d.h., eine vorher unterdrückte Aktivität wird frei (Struppler 1960),
 - b) löst man an einem angespannten Muskel durch einen Eigenreflex oder durch elektrische Reizung eine Kontraktion aus, so wird die Grundinnervation für längere Zeit unterbrochen als beim Gesunden und beim Spastiker (Verlängerung der Innervationsstille oder Silent period) (Granit, Hufschmidt, Struppler, Rushworth).

Der Rigor wird durch Blockierung afferenter Fasern oder Ausschaltung der γ -Motoneurone durch Anästhesie eines peripheren Nerven oder spinalen Wurzeln aufgehoben, während der Tremor bestehen bleibt (Matthews 1957, Rushworth 1960, Desmedt 1967). Der Rigor ist also von der Intaktheit des Dehnungsreflexbogens abhängig. Auf der anderen Seite untersteht er supraspinalen Einflüssen. Er verschwindet nach stereotaktischen Eingriffen im inneren Pallidumglied und seinen Efferenzen oder in den ventralen Thalamuskernen (Hassler 1953, Doshay 1965, Meyers 1942, Mundinger 1965, Mundinger 1966, Levy 1967, Struppler 1962).

Welche Veränderungen in den Stammganglien für den Rigor verantwortlich sind, ist noch unklar. Die Durchtrennung der Pyramidenbahn vermindert ihn nur wenig (Bucy 1939, Walsh 1964). Absteigende Impulse führen zu Überempfindlichkeit der bahnenden und hemmenden Schaltneurone und dadurch zur Gruppierung der Muskelaktionspotentiale (Ward 1963, Struppler 1962). Nach Hufschmidt spielen dabei Zwischenneurone im Reflexbogen aus den Sehnenspindeln für die Hemmungen bzw. Hemmungsvorgänge eine besondere Rolle. Umstritten ist der Einfluß des γ -Systems. Ward und Mitarbeiter beobachteten bei der Stimulation des ventrolateralen Thalamuskerns eine Hemmung der Spindelentladung und nehmen an, daß die Rigidität durch eine Überaktivität der $\mathcal{L}$ -Motoneurone und eine verminderte Aktivität der γ -Motoneurone zustande komme. Diese Annahme ist aber umstritten (Struppler 1962). Da eine Unterbrechung der γ -Schleife des Rigor unterbricht, muß angenommen werden, daß zum mindesten ein Rest von γ -Aktivität nötig ist, um den Rigor aufrechtzuhalten.

2. Tremor: Der Ruhetremor beim Parkinson-Patienten besitzt im Gegensatz zu anderen Tremorformen eine stabile Frequenz von 4-8/Sek. Blockiert man beim Parkinson-Tremor einen Nerven oder die Nervenwurzeln durch eine Spinalanästhesie, so bleibt der Tremor bestehen, wird aber unregelmäßiger (Desmedt 1967). Der Parkinson-Tremor ist supraspinalen Ursprungs (Ward 1948), bedient sich aber zu seiner regelmäßigen Organisation der Schablone des Dehnungsreflexes. Tatsächlich ergibt die elektrophysiologische Analyse, daß die Erregbarkeit des $\mathcal{L}$ -Motoneurons dauernden Schwankungen unterworfen ist; während des Tremorstöße steigt sie an, im Intervall sinkt sie ab (Struppler 1962, Desmedt 1967). Auf der anderen Seite kann eine Tremorsequenz zeitlich verschoben werden, wenn man einen peripheren Muskel stimuliert (Hufschmidt 1959). Daß der Parkinson-Tremor auf supraspinalen, über die Pyramidenbahn geleiteten Einflüssen beruht, wurde schon sehr früh klar. 1917 beobachtete Parkinson sein Verschwinden bei einer Hemiplegie. 1940 be-

schrrieb Bucy sein Erlöschen nach einer einseitigen Rindenexzision. Ebenso wirksam war die Durchtrennung der Pyramidenbahn auf Höhe der Hirnschenkel oder des Rückenmarks (Putnam 1940).

Wo sitzt nun der Schrittmacher des Parkinson-Tremors und wodurch wird er in Gang gehalten?

Man findet im Nucleus ventrolateralis des Thalamus und im sensomotorischen Kortex Neurone, welche sich synchron mit den Tremorstößen entladen. Ein Teil dieser Neurone ist afferenter Natur und wird durch Anwendung von Curare stillgelegt; andere feuern weiter und können als Schrittmacher betrachtet werden. Solche "Pacemaker"-Neurone des ventromedialen Thalamus stimulieren den Kortex, welcher seinerseits über die Pyramidenbahn oder über eng benachbarte Fasern die Vorderhornzellen über Zwischenneurone rhythmisch bahnt und hemmt (Desmedt 1967). Der Tremor kann sowohl durch Läsionen im Nucleus ventrolateralis des Thalamus, im Kortex und der Pyramidenbahn unterbrochen werden, im Kortex jedoch nur vorübergehend und nur unter Inkaufnahme einer Parese (Bucy). Zahlreiche Beobachtungen sprechen dafür, daß stereotaktische Koagulationen im Thalamus nur dann wirksam sind, wenn sie Fasern der Pyramidenbahn mitschädigen (Levy 1967, Mundinger 1965, Mundinger 1966).

Klinik des Parkinson-Syndroms

Das Parkinson-Syndrom ist charakterisiert durch die Trias:

1. Akinese (Hypo-, Brady-, Dys- und Adiadochokinese)
2. Rigor (allgemeine Tonusvermehrung ohne Reflexsteigerung)
3. Tremor (Ruhe-, auch Haltetremor)

A) Beeinträchtigung der primären Bewegungsautomatismen

1. Akinese

Unter Akinese versteht man eine allgemeine Verarmung an spontanen und reaktiven Bewegungen, eine relativ motorische Schwäche besonders der Muskeln von geringem Volumen und eine abnorme und vorzeitige muskuläre Ermüdbarkeit. Zu berücksichtigen ist natürlich der Zustand des Tonus der Muskulatur, der erhöht sein kann (Rigor). Ein konstantes Verhältnis zwischen Akinese und Rigor besteht nicht. Der Kranke ist vornehmlich bei der Ausübung feinerer differenzierter und hochspezialisierter Bewegungen behindert. Mangelnde Fingerbeweglichkeit erschweren das An- und Ausziehen, noch mehr das Auf- und Zuknöpfen, Schuhe binden, Waschen, Kämmen, Rasieren, Essen und Fleisch schneiden und Trinken. Die Schrift wird oft gegen Ende eines Satzes sehr klein, unleserlich, unregelmäßig, auf- und absteigend und gedrängt. An den Füßen ist das feinere Ausbalancieren gestört, es kommt zur Gangunsicherheit und mangelndem Gleichgewicht. Durch die allgemeine Verlangsamung und die Verminderung der groben Kraft werden Aufstehen und Hinsetzen mit Fortschreiten der Erkrankung fast unmöglich, der Schlaf wegen Schwierigkeiten beim Umdrehen zur Qual. Als weiteres Symptom der Akinese nimmt die mimische Beweglichkeit ab, das Gesicht wird starr, zur Maske. Der Mund wird nicht mehr ganz geschlossen, der Speichel rinnt heraus, wobei sich eine fakultative Begleiterscheinung des M. Parkinson, die Hypersalivation mit der Abnahme der Schluckfähigkeit ergänzen. Da auch die Muskulatur des Larynx betroffen ist, ist die Sprachbildung z.T. erheblich eingeschränkt. Das äußert sich einerseits in Artikulationsschwäche, Lautstärkenminderung und Heiserkeit, andererseits in überhastetem Sprechen mit häufigem Wiederholen des gleichen Wortes

(Pafilalie). Eine hierdurch bedingte Sprechfaulheit ist von einer zentralen Antriebsarmut abzugrenzen.

2. Fehlende Mitbewegungen

Klinisch im Vordergrund steht die mangelhafte Harmonie der unwillkürlich ineinander im Bewegungsablauf ergänzenden und ausgleichenden Agonisten und Antagonisten der Muskulatur. Setzt man einen Erkrankten auf einen Stuhl und kippt denselben plötzlich nach hinten, so bleiben das reflektorische Beugen des Rumpfes nach vorne und die Flexion der Knie aus. Diese Phänomene zeigen sich auch besonders deutlich im fehlenden Schwingen der Arme beim Gehen (Buchthal und Mit. (1965) führen die fehlenden Mitbewegungen auf die falsche zeitliche Aktivierung der Beuge-oder der Streckmuskeln oder auf beides zurück. Die Ursache ist zentral.

3. Pro-,Retro-und Lateropulsion

Versetzt man einem Parkinson-Kranken einen Stoß nach vorne, so kann er nicht rasch genug sein Gleichgewicht durch Gegenbewegungen wieder herstellen. Er beginnt, nach vorne zu trippeln und versucht dadurch, seinen Schwerpunkt wieder zu gewinnen, er rennt gleichsam hinter seinem Schwerpunkt her. Gelingt ihm dieses nicht, rettet ihn nur ein Hindernis, an welchem er sich festhalten kann, vor einem Sturz. Durch Stolpern oder beim Aufstossen einer Tür, die plötzlich nachgibt, kann das Phänomen der Propulsion in Gang kommen. Pro-und Retropulsion sind ebenso wie die seltenere Lateropulsion Erscheinungen, die noch durch die Verschlechterung der Gesamtkinetik verstärkt werden.

4. Akinesia paradoxa

Man versteht darunter, daß trotz einer langbestehenden Bewegungsarmut Parkinsonkranke z.B.im Affekt zu raschen und geordneten Bewegungen fähig sind, die während mehreren Jahren nicht mehr ausgeführt werden konnten.

B. Erhöhung des extrapyramidalen Tonus

1. Rigor

Als Rigor bezeichnet man eine Steigerung des Muskeltonus und eine Erhöhung der Grundspannung. Das Muskelrelief ist deutlich hervorgehoben, die Sehnen sind sichtbar gespannt. Während des ganzen Ablaufes einer passiven Bewegung hat man das Gefühl eines konstanten, wächsernen oder zähflüssigen Widerstandes. Der Rigor kann sich diffus ausbreiten und mehr oder weniger jeden Muskel ergreifen, doch ist er nie in allen Muskelgruppen gleich stark. Die Rigidität kann stark variieren. Seelische Belastungen, Kälteeinwirkungen, starke Witterungsschwankungen, körperliche Behinderung und überstandene Krankheiten können den Rigor erheblich steigern. Ablenkung, interessante berufliche Tätigkeiten etc. können ihn herabsetzen.

2. Zunahme des Haltetonus

Am Ende einer passiven Bewegung spannt der Parkinsonkranke jene Muskeln, die zur Fixierung der eingenommenen Haltung führen, abnorm stark an. So kontrahiert sich beispielsweise der Muskulus tibialis anterior aktiv kräftig, wenn man den Fuß des Patienten passiv dorsal extendiert.

3. Zahnradphänomen

Das Zahnradphänomen, welches 1901 von Camillo Negro beschrieben wurde, ist ein typisches Zeichen der Rigidität: Wenn man passiv den gebeugten Vorderarm streckt, werden feine Zuckungen in der muskulären Dekontraktion bemerkt. Dieses Phänomen ist oft am Handgelenk deutlich nachweisbar. Die Beteiligung des Tremors im Zahnradphänomen wird meistens angenommen.

4. Haltung und Deformationen

Die Haltung des Parkinsonkranken beim Stehen ist sehr

typisch. Er steht nach vorn gebeugt, mit etwas flektierten Knien und leicht angewinkelten Ellenbogen, diese Körperhaltung wird auch beim Gehen beibehalten. Die nach vorne geneigte Haltung nimmt parallel mit der Vermehrung der Rigidität zu. Die seitliche Krümmung der Wirbelsäule, welche beim postenzephalitischen Parkinsonismus relativ häufig ist, scheint nach J.P. Martin nicht auf die Rigidität zurückzuführen zu sein, sie wird aber auf eine eventuelle Läsion im Nucleus caudatus oder auf irgendeine zentrale Läsion zurückgeführt; für ONUAGULUCHI spielt der Rigor aber doch eine wichtige Rolle. Dieser Autor beschreibt, wie die Muskeln der rigiden Seite relativ schwach sind; diejenigen der Gegenseite dagegen sind relativ kräftig und übernehmen zum größten Teil die Funktionen. Diese Überfunktion beugt die Wirbelsäule, so daß die Konkavität der Skoliose gegen die weniger rigide Seite des Körpers geneigt ist. Die nach vorn gebeugten oder seitlichen Stellungen des Kopfes folgen dem gleichen Mechanismus. Die Hand- und Fußdeformationen beziehen sich ebenfalls auf den Rigor.

5. Zunahme des Antagonistentonus

Beim plötzlichen Wegfall eines Widerstandes, gegen den ein Muskel angespannt wurde, wird die Bewegung durch die ebenfalls abnorm angespannten Antagonisten übertrieben brüsk abgebremst. Diese Erscheinung läßt sich als pathologischer "Head-dropping-Test" (Wartenberg) nachweisen: Wenn der Kopf des liegenden Patienten locker von der Unterlage abgehoben und dann plötzlich losgelassen wird, fällt er nicht schlaff herunter, sondern sinkt langsam ab oder bleibt während längerer Zeit vom Kissen abgehoben.

C. Tremor

Der Tremor ist eine der charakteristischen Begleiterscheinung

nungen bei Störungen innerhalb des extrapyramidal-motorischen Systems (Unbach 1966), vor allem beim Parkinson-Syndrom. Es handelt sich bei diesem Ruhetremor um eine rhythmische, unwillkürlich ablaufende und um eine Mittellage schwingende Bewegung in einem oder mehreren Gelenken bzw. Extremitäten, gelegentlich auch im Bereich des Unterkiefers und der Zunge. Der Parkinson-Tremor ist von anderen Tremorformen eindeutig zu unterscheiden. Die Durchschnittsfrequenz dieser ohne zweckgerichtete Funktion unwillkürlich ablaufenden Wechselbewegungen beträgt zwischen 5-7/Sek. Er ist bei den einzelnen Patienten in seiner Ausprägung verschieden, wird durch Emotion verstärkt, ist in Ruhe herabgesetzt und im Schlaf verschwunden. Die Frequenz und die Amplitude können in verschiedenen Extremitäten bzw. im Kopf und den Extremitäten auch beim gleichen Patienten unterschiedlich sein. Typisch sind die Pillendreh- und Münzzählbewegungen der Hände, die infolge der Haltungsanomalie des Daumens in Oppositions- und Abduktionsstellung entstehen. Der Tremor ist zu Beginn der Erkrankung feinschlägig und tritt nur bisweilen auf, später wird er konstanter, grobschlägiger und greift auf verschiedene Muskelgruppen über. Da nicht jeder Tremor ein Parkinsontremor ist, ist die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen Tremorarten wichtig. Hassler teilt sie folgendermaßen ein:

Erblicher Tremor

Seniler Tremor

Tremor bei Herderkrankungen

Toxischer Tremor

1) Tremor bei chronischer Quecksilbervergiftung

2) Zittern bei Bleivergiftung

3) Zittern bei Morphinisten

4) Alkoholischer Tremor

5) Basedow-Tremor

6) Tremor bei progressiver Paralyse

Psychogener Tremor

D. Vegetative Symptome

Hauptsymptom vegetativer Fehlsteuerungen sind Salbengesicht, Speichelfluß und vermehrtes Schwitzen. Aber auch hypotone Blutdruckverhältnisse, Fieberschübe und Tränenfluß sind nicht selten.

1. Speichelfluß ist oft ein Frühsymptom. Ihm liegt eine echte Vermehrung der Speichelsekretion zugrunde, die aber dadurch auffälliger wird, daß die automatischen Schluckbewegungen vermindert sind und durch den unzureichenden Mundschluß das Übermaß des Speichels nach außen abfließen kann.
2. Die Vermehrung der Talgdrüsensekretion ist fast ein konstantes Symptom. Sekundär entsteht daraus nicht selten ein seborrhoisches Ekzem und Haarausfall infolge seborrhoea Capitis.
3. Subjektiv besonders unangenehm ist die Hyperhydrosis. Sie ist sicherlich zentral bedingt. Gelegentlich ist die Tränensekretion vermehrt. Auch vasomotorische Störungen inform von Erröten kommen vor. Es wurde eine leichte erhöhte Hauttemperatur festgestellt (Strümpel 1915). Lewy fand beinahe regelmäßig eine alimentäre Hyperglykämie mit verzögertem Abfall der Blutzuckerkurve.

Diese vegetativen Symptome dürfen mit der Erkrankung des Locus coeruleus, des dorsalen Vaguskerne und hypothalamischer Kerne (Nucl. paraventricularis, Nucl. supraopticus) in Zusammenhang stehen. Daneben kommen cardio-vaskuläre Störungen vor, bei denen die Kranken über quälende Hitzewallungen im Gesicht, im Kopf und über unangenehme Kältegefühle in Händen und Füßen klagen. Auch Anfälle von Schwankschwindel werden angegeben, die auf cerebralcirkulatorische Störungen zurückzuführen sind. Objektiv findet man dabei hypodynamische

Kreislaufstörungen mit Pulsverlangsamung. Diese Symptome, die als "Vagoton" betrachtet werden können, lassen sich durch parasympaticolytische Mittel günstig beeinflussen. Häufig klagen die Kranken über Schlaflosigkeit. Ein Regulationszentrum für Schlaf-Wach-Mechanismus liegt in der Regio retroinfudibularis, an der Grenze von Mittelhirn und Zwischenhirn, wo der III. Ventrikel sich zum Äqueductus Sylvii verengt. Es wurde auch Schlafsucht beobachtet.

E. Psychische Symptome

Bei jedem Parkinson-Kranken besteht eine "motorische Einengung der Persönlichkeit" (Bostroem, 1922). Durch den Mangel an Spontanbewegungen, Erschwerung jeder Willkürbewegung und Ausfall vieler Automatismen ist die Aufmerksamkeitsbreite der Kranken derart beansprucht, daß sie während eines motorischen Aktes anderen Umständen keine Beachtung schenken können. Die Patienten werden empfindlicher, mißtrauisch, dysphorisch, gereizt, unfreundlich und egozentrisch. Die intellektuellen Leistungen sind meist erhalten.

F. Atemstörungen

Bereits Parkinson erwähnte, daß Kranke, die an Paralysis agitans leiden, Atembeschwerden haben. Für diese Atemstörungen gibt es mehrere Gründe:

1. Bei einer Gruppe von Atemstörungen handelt es sich um mechanische Behinderungen im Bereich der oberen Luftwege, durch Schleimansammlung bei Schluckakinesen und bei Rigor der Schlundmuskulatur, wodurch das Verschlucken von Schleim auf Trachea und Pharynx und Hypopharynx liegendegebliebenen Nahrungs- und Speiseresten erschwert oder überhaupt nicht möglich ist.
2. Bei einer zweiten Gruppe von Atemstörungen findet sich klinisch eine Verminderung der Atemleistung selbst. Die Atmung ist häufig frequent und flach. Aufforderungen

zum Abhusten und zum tiefen Durchatmen können nur ungenügend oder gar nicht befolgt werden. Zirkulation, Ventilation und Selbstreinigung der Lunge sind dadurch vermindert.

Eine Zuordnung der Atemstörungen zu den jeweils vorherrschenden Symptomen Tremor, Rigor und Akinese ist einerseits wegen des unterschiedlichen Sauerstoffbedarfes, andererseits wegen des unterschiedlichen Funktionszustandes der Muskulatur angebracht.

SCHMIDT und KANIAK (1960) fanden zunehmende Atemfunktionsstörungen mit fortschreitendem Krankheitsstadium. Einer erheblichen Steigerung der Sauerstoffaufnahme auf Mittelwerte für Patienten mit Tremor und Rigor von 153-175 % standen eine Hypoventilation und Minderung der Atemleistungsreserve gegenüber, die in einem mittleren Atemgrenzwert für Patienten mit Akinese von 29 % des Sollwertes gipfelte. Der Akinetiker kommt über seine Ruheatmung praktisch nicht mehr hinaus. Die bestehende Hyperventilation bei Kranken mit Tremor und Rigor (Hypertonus der Muskulatur bei gleichzeitiger relativer Thoraxstarre) konnte durch den stereotaktischen Eingriff im Sinne einer Annäherung an die normale Atemlage gebessert werden (KIM 1970). Die Beeinflussung der Hypoventilation des Akinetikers durch konservative Therapie soll u. a. Aufgabe dieser Arbeit sein.

Biochemie der Parkinson'schen Krankheit

Es ist bekannt, daß Reserpin tierexperimentell ein Parkinson-ähnliches Syndrom erzeugt, wie ja auch klinisch als Nebenerscheinung seiner neuroleptischen Wirkung beim Menschen ein Parkinsonoid auftritt, vorwiegend Aktivitätshemmung (Akinese) (Zitat HORNYKIEWICZ 1960).

CARLSSON et. al. zeigten 1957, daß die Reserpin bedingte Akinese im Tierversuch durch i.v. Gabe von L-Dopa durchbrochen werden kann. 1958 wiesen CARLSSON et. al. nach, daß Reserpin zu einer irreversiblen Freisetzung des Gehirndopamins aus seinen Speicherorten führt und nach Reserpingabe ein Dopaminmangel im EPS entsteht. 1959 wurde die Wirkung von i.v. L-Dopa durch BLASCHKO und CHRUSCIEL bestätigt. Da aus L-Dopa im Gehirn Dopamin gebildet wird und ein kleiner Teil Noradrenalin, spricht die Antireserpinwirkung von L-Dopa dafür, daß zwischen dem Dopamingehalt in den Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems und der Reserpin bedingten Aktivitätshemmung (Akinese) causale Beziehungen bestehen dürften (HORNYKIEWICZ 1960).

HOLZBAUER und VOGT fanden 1956 im Tierversuch nach Gabe von Reserpin eine Verminderung des Noradrenaliningehaltes im Gehirn, PLETSCHER et. al. eine Verarmung von Serotonin.

EHRINGER und HORNYKIEWICZ stellten 1960 Untersuchungen über das Verhalten der Gehirnamine vom Patienten an, die an der Parkinson'schen Krankheit verstorben waren. Sie stellten fest, daß bei diesen Patienten ein erheblicher Mangel an Dopamin, Noradrenalin und Serotonin bestand. Besonders groß ist der Mangel des Dopamins im Nucleus caudatus und im Putamen.

Beim Parkinson-Syndrom, nicht aber bei anderen extrapyramidalen Krankheitsbildern, ist die Substantia nigra infolge des Unterganges melaninhaltiger Zellen abgeblaßt und das Striatum ist stark an Dopamin verarmt (HASSLER 1953).

Nach HORNYKIEWICZ (1961) führt das Zugrundegehen von Zellelementen in der nigralen Region zu einer Art retro-grader "biochemischer Inaktivitätsatrophie" im Neostriatum.

Alle diese Ergebnisse legten es nahe, daß beim Parkinson-Syndrom ein Dopaminmangel im EPMS besteht.

BLASCHKO 1937 und HOLZ 1939 stellten die Synthese des Adrenalins im tierischen Organismus dar.

Aus Tyrosin und L-Dihydroxyphenylalanin wird durch die Wirkung der L-Dopa-Decarboxylase aus L-Dopa das Amin-Dopamin gebildet, das die Blut-Hirnschranke nicht zu durchdringen vermag. Es stellt die unmittelbare Vorstufe des Noradrenalins dar. Durch Stickstoff-Methylierung des Noradrenalins entsteht das Adrenalin. Serotonin entsteht aus Tryptophan durch Hydroxylierung und Decarboxylierung.

HOLZ und WESTERMANN haben 1956 das Vorkommen einer Dopa-Decarboxylase im tierischen Gehirn nachgewiesen.

Zum ersten Mal wurde 1957 von MONTAGU das Vorkommen von Dopamin im menschlichen Gehirn nachgewiesen.

Dopamin ist vor allem in den Zentren des EPS, nämlich im Neostriatum (EHRINGER und HORNYKIEWICZ 1960) und der Zona compacta der Substantia nigra (HORNYKIEWICZ 1960), Noradrenalin und Serotonin in den sympathischen Zentren angereichert. Es wurde praktisch gleichzeitig gezeigt, daß der Dopaminwert im Gehirn der Parkinsonisten vermindert (EHRINGER und HORNYKIEWICZ 1960) und daß die Dopaminausscheidung im Urin bei Parkinsonismus stark reduziert war (BARBEAU und MIT. 1960-1961). Diese beiden Autorengruppen haben gleicherweise die folgenden Bemerkungen gemacht: Diese Dopaminverminderung im Urin sowohl als in den basalen Ganglien kann nur beim Parkinsonismus festgestellt werden und nicht bei anderen hyperkinetischen Syndromen (BAROLIN, BERNHEIMER und HORNYKIEWICZ 1964). Es wurde aber bewiesen, daß Adrenalin und Noradrenalin bei Parkinson-Kranken nicht besonders verschieden war von der an anderen basalen Ganglien leidenden Patienten (BARBEAU 1961, NASHOLD und KIRSHNER 1963).

Es scheint klar zu sein, daß der wichtigste neuropathologische Befund bei Parkinsonismus der Degeneration des Melanins in der Pars compacta der Substantia nigra entspricht (HASSLER 1938). In Anbetracht dieser Feststellung wurde eine neurochemische Relation zwischen der Substantia nigra und dem Dopaminwert des Striatums vorgeschlagen (HORNYKIEWICZ 1963, POIRIER und SOURKES 1965).

Die erniedrigten Dopaminwerte im Gehirn von Parkinsonkranken können durch eine Störung der Synthese, der Speicherung oder des Abbaues verursacht sein. Nach BERNHEIMER und HORNYKIEWICZ (1963) gibt es keinen Hinweis auf eine Störung des Abbaues der Monoamine durch die MAO. Es kann eine Herabsetzung des Dopamins auch durch eine gesteigerte Aktivität der Katechol-O-Methyl-Transferase bedingt sein. Dies wird dadurch ausgeschlossen, daß 3-O-Methyl-Dopa keine Anti-Akinese-Wirkung besitzt (BIRKMAYER und HORNYKIEWICZ 1962). Was die Synthese anbelangt, sprachen die Befunde von BERNHEIMER et al. 1962, BIRKMAYER und HORNYKIEWICZ 1962 gegen ein Herabsetzen der L-Dopa bzw. 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase-Aktivität.

Versuche mit MAO-Hemmern führten zu einem Anstieg von Noradrenalin und Serotonin im Gehirn von Parkinsonkranken, nicht von Dopamin (BERNHEIMER 1962, 1963, PLETSCHER 1961). Da aber die Synthesestufen des Dopamins mit denen des Noradrenalins korrespondieren und die Identität der L-Dopa mit der 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase feststeht (LOVENBERG), kann auch das Fehlen einer Dopaminsteigerung im Neostriatum vom Parkinsonkranken nach Hemmung der MAO nicht im Sinne einer Synthesenstörung dieses Amins allein gedeutet werden. Die Störung des Dopaminstoffwechsels unterscheidet sich also nicht nur graduell sondern auch prinzipiell von der Störung des Noradrenalins und Serotoninstoffwechsels, denn der Dopaminmangel kann im Gegensatz zum Noradrenalin- und Serotoninmangel nicht durch MAO-Hemmer kompensiert werden.

Interessant ist die Rolle des Acetylcholin und des Histamin beim Parkinson-Syndrom, ist doch seit langem die anticholinergische-und antihistamin-Therapie das therapeutische Prinzip der meisten Antiparkinson-Medikamente. Man weiß (BARBEAU 1962), daß die größten zerebralen Acetylcholin- und Histamin-Konzentrationen im Striatum zu finden sind. Stereotaktisch ins Pallidum eingebracht Acetylcholin zeigte eine Besserung des Rigors (Zitat BARBEAU 1962).

MC GEER schloß daraus, daß es zwei Gruppen von Substanzen gibt, zwischen denen ein Gleichgewicht besteht, nämlich Serotonin und Katecholamine auf der einen Seite und Acetylcholin und Histamin auf der anderen Seite. Beim Parkinson-Kranken ist dieses Gleichgewicht gestört. Diese Hypothese erweiterte BARBEAU 1962 auf Grund der klinischen Beobachtungen, daß Antihistaminika vor allem den Tremor bessern, L-Dopa vornehmlich die Akinese bessert, Serotonin und Noradrenalin von der MAO werden rascher abgebaut als Dopamin und daß bei Blockade dieses Fermentes mit MAO-Hemmern eine Verringerung des Tremors resultiert und schließlich, daß Vorstufen des Serotonin vor allem auf den Tremor wirken. Er schließt daraus, daß ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Dopamin und Acetylcholin sich als Akinese zeigt, ein gestörtes Gleichgewicht im Serotonin-Histamin-System als Tremor.

PRODIPIN (BY 101)

E I N F Ü H R U N G

Prodipin ist ein Diphenylpiperidin-Derivat, welches in den Forschungslaboratorien der Byk Gulden Pharmazeutika synthetisiert wurde. Im Vordergrund der pharmakologischen Eigenschaften von Prodipin steht einwandfrei die Wirkung auf das extrapyramidal-motorische System. Und zwar sprechen die meisten darauf gerichteten Modell-Experimente für eine Anti-Parkinson-Wirkung. Es handelt sich dabei erstens um den Reserpin-Antagonismus: Reserpin erzeugt tierexperimentiell ein parkinson-ähnliches Syndrom, wie ja auch klinisch als Nebenerscheinung seiner neuroleptischen Wirkung beim Menschen ein Parkinsonoid-auftritt. Durch Reserpin erzeugte Ptosis und Aktivitätshemmung (Akinese) der Maus wurden durch Prodipin sowohl präventiv wie kurativ aufgehoben.

Ebenso gilt der Tetrabenazin-Antagonismus als Testmethode für den Antiparkinson-Effekt einer Substanz. Auch hier gelang mit Prodipin eine Hemmung der durch Tetrabenazin hervorgerufenen Ptosis und Katalepsie der Ratte.

Weiterhin gilt der durch Tremorin und Oxotremanin tierexperimentell erzeugte Tremor als Modell für den Parkinson-Tremor. Auch er konnte durch Prodipin kurativ zum Verschwinden gebracht werden.

Auch konnte ein Antagonismus von Prodipin gegen Haloperidol und Perphenazin in Bezug auf das durch diese Substanzen bei Mäusen und Ratten induzierte akinetisch-rigide Syndrom nachgewiesen werden.

Diese pharmakologischen Ergebnisse lassen auf eine Wirksamkeit von Prodipin gleichermaßen gegen die Plussymptome des Parkinsonismus (einschliesslich des neurologischen Parkinsonoids), Tremor und Rigor, wie das Minussymptom, Akinese schliessen.

Was die Wirkung auf die Akinese betrifft, zeigen weitere pharmakologische Experimente und die psychophysiologische Testung an gesunden Probanden, daß der Aktivitätszuwachs nicht eine

extrapyramidal verursachte Motilitätsminderung zur Voraussetzung hat. Vielmehr bewirkte Prodipin eine deutliche Erhöhung von Vigilanz und Aufmerksamkeit bei vorbehandelten Tieren und gesunden Probanden, wobei die langanhaltende Wirkung besonders bemerkenswert ist. Es erscheint uns wesentlich, daß sich die Aktivitätssteigerung von Prodipin in mehrfacher Hinsicht klar von der durch Phenyläthylamine erzeugten abgrenzen läßt. Im Gegensatz zu dieser ist die Motilitätssteigerung nur gering, führt nicht zur Rastlosigkeit, und Sterotypien und aggressives Verhalten werden nicht beobachtet. Außerdem folgt auf die langanhaltende Wirkung im Gegensatz zu den Phenyläthylaminen keine Erschöpfungsphase.

Diese besondere Art der Steigerung der Aktivitätsbereitschaft durch Prodipin legt als weitere Indikation neuropathologische und psychotische Zustandsbilder mit Aktivitäts- und Antriebsverlust im Vordergrund nahe.

Als ein besonderer Vorzug von Prodipin ist es zu betrachten, daß außerhalb des ZNS nur geringfügige Wirkungen zu verzeichnen sind. Die systematische pharmakologische Untersuchung auf periphere Wirkungen ergab, daß Blutdruck, Herzfrequenz und Herzminutenvolumen kann beeinflußt werden. Dementsprechend ergaben besonders darauf gerichtete Untersuchungen von Prof. Palm nur eine schwache reversible MAO-hemmende Wirkung von Prodipin.

Für eine Wirkung des Prodipin über Noradrenalin-Freisetzung, wie sie für die Phenyläthylamine mit ihren starken peripheren Nebenwirkungen typisch ist, ergibt sich auch kein Anhalt. Vielmehr sprechen einige Ergebnisse (das ist insbesondere der hohe Antagonismus gegen Haloperidol und Perphenazin und der hohe Tremorin-Antagonismus) dafür, daß Prodipin zentral auf dopaminerge Neurone wirksam ist. Auf solche Weise könnte die nach neueren Untersuchungen beim Parkinsonismus gestörte Balance der Überträgersubstanzen Acetylcholin und Dopamin günstig beeinflußt werden. Die therapeutische Wirkungsweise wäre

damit wohl derjenigen des L-Dopa ähnlich, jedoch nicht mit ihr identisch, da mit Hilfe des letzteren durch das zentral gebildete Dopamin im Endeffekt eine reine Substitutionstherapie betrieben wird. Dagegen könnte eine durch Prodipin erzielte spezifische Erregung der mehr oder weniger durch den extrapyramidalen Krankheitsprozeß geschädigten dopaminergen Neurone eine bessere und breitere und vielleicht auch nachhaltigere therapeutische Wirkung haben.

BIOCHEMIE

Wirkungsmechanismus

Die Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Prodipin wurden durch Hassler, Max-Planck-Institut, Frankfurt, an Ratten mit einer i.p. Dosis von 25 mg/kg bzw. 50 mg/kg durchgeführt. Untersucht wurden die Veränderungen des Gehaltes an Dopamin, Serotonin, Acetylcholin und GABA im Striatum, Pallidum und in der Substantia nigra.

Dopamin ist 3 Stunden nach Applikation im Striatum und in der Substantia nigra nicht signifikant verändert, scheint aber häufig etwas verminder zu sein.

Serotonin ist nach Prodipin im Striatum und in der Substantia nigra vermindert und zwar manchmal um 60-70 %. Wie stark die Verminderung des Serotonins durchschnittlich ist, wird in weiteren Untersuchungen geklärt. Der Acetylcholingehalt des Striatums und des Pallidums ist 3 Stunden nach 50 mg/kg Prodipin i.p. um 35% gesteigert. Acetylcholinbestimmungen in der Substantia nigra werden zur Zeit durchgeführt. Der GABA-Gehalt im Striatum und in der Substantia nigra nach 25 mg/kg Prodipin i. p. ist gegenüber den Kontrollen um etwa 25 % vermindert. Nach diesen vorläufigen Ergebnissen gleicht die Substanz Prodipin bezüglich ihrer Wirkung auf den Gehalt an den untersuchten Aminen und an GABA keiner bisher untersuchten extrapyramidal wirksamen Substanz.

KLINISCHE UNTERSUCHUNG

Verträglichkeit bei gesunden Probanden

Nach oraler Gabe von 5-10 mg Prodipin an gesunden Probanden wurden keine Veränderungen des Befindens registriert. Orale Dosen von 15-20 mg riefen nach 2-3 Stunden folgende Symptome hervor: starke "innere Unruhe", Tatendrang und Bewegungsdrang, Parästhesien, besonders im Bereich der Beugungsmuskulatur beider Unterarme. Die geschilderten Wirkungen hielten mindestens 8 Stunden, bei einigen Versuchspersonen auch länger, an. Während der ganzen Zeit lag eine erhöhte Wachheit, Aufmerksamkeit und Reaktionsbereitschaft ohne Beeinträchtigung der normalen zentralen Funktion vor. Einschlafstörungen traten auch bei Applikation am Nachmittag, 17 Uhr, nicht auf. Desgleichen fehlten vegetative Symptome (Hitzegefühl, Schwitzen, Mundtrockenheit, Sehstörungen, Palpitation oder Tachykardie). Bei 11 gesunden Probanden wurde die Verträglichkeit einer einwöchigen Gabe von 10 mg Prodipin p.o./die im Einfachblindversuch gegen Placebo untersucht. Bei den 6 Teilnehmern der Prodipin-Gruppe wurden folgende Beobachtungen gemacht: 2 Probanden hatten fraglich der Substanz anzulastende Begleiterscheinungen wie erhöhte Ermüdbarkeit, Durchfall oder aber mehr als 10 Stunden nach Einnahme des Medikaments auftretende Unruhe. 3 Probanden klagten einmalig am 1. Tag über leichte Unruhe, Druckgefühl im Kopf oder allgemeines Wärmegefühl für eine Dauer bis zu 3 Stunden nach Applikation von 10 mg Prodipin p.o. Diese Erscheinungen wurden in den folgenden Tagen nicht wieder beobachtet. Folgende Laborwerte wurden am 1. und 8. Tag des Versuches bestimmt: SGOT, SGPT, LDH, alkalische Phosphatase und Gesamtbilirubin im Serum. Zusätzlich wurde ein Bromthalein-Test durchgeführt. Keiner dieser Laborwerte lag bei der Kontrolluntersuchung im pathologischen Bereich oder hatte sich auffällig zu diesem Bereich hin verschoben.

UNTERSUCHUNGEN ÜBER PSYCHO-PHYSIOLOGISCHE UND PSYCHO-MOTORISCHE WIRKUNGEN AN GESUNDEN PROBANDEN

In einem Doppelblindversuch wurden an 12 männlichen Versuchspersonen im Alter zwischen 19 und 34 Jahren nach einmaliger oraler Applikation von 10 mg Prodipin, 15 mg Amphetaminsulphat und Placebo folgende Untersuchungen durchgeführt: Psycho-physiologischer Bereich: Vigilanz-Test, Flimmerverschmelzungsfrequenz und Herzfrequenz. Psychomotorischer Bereich: Tapping, Two-Plate-Tapping, Steadyness-statisch, Steadyness-dynamisch, Dotting, Reaktionszeiten mit und ohne Armbewegung, Pursuit, Rotor, Purdue-Hand-Precision.

Für Prodipin ergab sich folgendes Wirkungsbild:

Vergleich Prodipin gegen Placebo

- a) Prodipin erhöht die zentrale Vigilanz, was in einer deutlichen, wenngleich für die vorliegende Stichprobengröße insignifikanten Verminderung der Auslassungsquote objektiv zum Ausdruck kommt. Im Einklang damit ist die Reaktionszeit auf entdeckte Signale gegenüber Placebo verkürzt.
- b) Prodipin bewirkt eine leichte Kreislaufaktivierung, was in einer geringfügigen und insignifikanten Steigerung der Herzfrequenz zum Ausdruck kommt. Diese Kreislaufaktivierung ist nur bis etwa 70 Min. nach Tabletteneinnahme deutlich ausgeprägt, während im weiteren Verlauf der Vigilanzsitzung die Pulswerte rasch zur Norm zurückkehren.
- c) Prodipin bewirkt eine ausgeprägte motorische Aktivierung erkennbar an einer signifikanten Steigerung der Tapping-rate (einfaches Tapping).
- d) Prodipin hat keinen Einfluß auf den grobschlägigen Tremor.

- e) Der Bewegungstremor ist unter Prodipin geringfügig, aber nicht signifikant erhöht.
- f) Die Präzision schneller Zielbewegungen bei vorgegebenem Arbeitstempo (Purdue-Hand-Precision-Test) ist unter Prodipin hinsichtlich Fehlerzahl und Fehlerkontaktzeit erkennbar, aber nicht signifikant verbessert.

Vergleich Prodipin gegen Amphetaminsulphat

- a) Die Erhöhung der zentralen Vigilanz, objektiviert durch die Auslassungsquote, ist unter Amphetaminsulphat ausgeprägter als unter Prodipin; unter beiden Substanzen ist jedoch eine Leistungssteigerung gegenüber Placebo festzustellen. Dieser Befund steht im Einklang mit der unter beiden Präparaten gegenüber Placebo erkennbaren - allerdings insignifikanten - Verkürzung der mittleren Reaktionszeit: Das Ausmaß der Verkürzung ist unter Amphetaminsulphat größer als unter Prodipin.
- b) Amphetaminsulphat hat bewirkt, im Gegensatz zu Prodipin, eine deutliche Tachykardie. Auffälliger noch als diese Mittelwertunterschiede sind die Unterschiede im Verlauf der Herzfrequenz während des Vigilanzversuchs: Während unter Amphetaminsulphat die Herzfrequenz im Verlauf des ca. 2 1/2-stündigen Vigilanzversuchs unverändert hoch bleibt, wird unter Prodipin nach einer initialen Frequenzsteigerung eine rasche Normalisierung der Pulswerte erkennbar.
- c) Prodipin und Amphetaminsulphat erhöhen gegenüber Placebo die Tappingrate signifikant. Wenn auch Amphetaminsulphat diesbezüglich wirksamer erscheint, so ist doch der Unterschied zwischen beiden Wirkstoffen statistisch unerheblich. Beide bewirken demnach eine Aktivierung im motorischen Bereich.

- d) Der grobschlägige Tremor ist unter Amphetaminsulphat signifikant gegenüber Prodipin vermindert.
- e) Der Bewegungstremor ist unter Amphetaminsulphat gegenüber Prodipin signifikant reduziert. Der für Placebo gemessene Wert liegt zwischen den für die beiden Wirkstoffe gemessenen Werten, so daß also für Prodipin eine Verstärkung, für Amphetaminsulphat eine Verminderung des Bewegungstremors zu konstatieren ist.
- f) Die Präzision schneller Handbewegungen ist unter Amphetaminsulphat signifikant größer als unter Prodipin.

FRAGESTELLUNG

Die durchgeführten Tests und Untersuchungen hatten das Ziel, die Wirkung von Prodipin objektiv darzulegen.

Es sollte untersucht werden:

1. Wirkt Prodipin auf den Tremor ?
2. Wie verhält sich die EEG-Kontrolle unter der Medikation von Prodipin ?
3. Ist eine Beeinflussung des Respirationsvermögens möglich und wie verhalten sich die Atemgrößen ?
4. Welche Wirkung zeigt die orale und parenterale Gabe von Prodipin beim akinetischen Parkinson-Patienten ?
5. Lassen sich Schreibstörungen und Mikrographie ausreichend bessern ?
6. Welche Wirkungen zeigt Prodipin bei einer einmaligen Versuchsdosis auf die Krankheitssymptome von Parkinsonisten ?
7. Lassen sich die Nebenwirkungen der bekannten Anti-Parkinson-Mittel durch Prodipin reduzieren ?

AUSFÜHRUNG UND METHODE

Das Patientengut rekrutierte sich aus einer an unserer Klinik bestehenden Parkinson-Spezialsprechstunde. Die Patienten wurden ohne Rücksicht auf die Ätiologie und den Schweregrad nach der vorherrschenden Symptomatik Akinese, Rigor und Tremor und einem beidseitigen bestehenden Parkinsonsyndrom ausgewählt.

50 der mit Prodipin getesteten Patienten waren vorher mit DC gebt. L-Dopa, reinem L-Dopa, Anticholinergica, Amphetamin, Adamantin behandelt und z. T. stereotaktisch operiert worden.

40 Patienten wurden durch orale Gaben von Prodipin ambulant getestet.

10 Patienten wurden durch parenterale Gabe (i.V.) von Prodipin stationär getestet.

Bei diesen beiden Patientengruppen gilt die Untersuchung nach Absetzen aller Anti-Parkinson-Mittel (Untersuchung I) als Ausgangswert (= Leerwert) einmal für die Untersuchung nach Gabe einer einmaligen Versuchs-dosis (Untersuchung II), zum anderen für die Untersuchung nach anderen Dosierungen (Untersuchung III).

Die Verfahrensweise erlaubt in allen untersuchten Bereichen eine Erfassung der Wirkung von Prodipin bei allen 50 getesteten Patienten, einen Vergleich der Wirkung von oraler Gabe Prodipin bei 40 ambulanten Patienten und parenteraler Gabe (i.V.) von Prodipin bei 10 stationären Patienten. Außerdem erlaubt diese Verfahrensweise eine Erfassung der Wirkung von Prodipin nach Gabe einer einmaligen Dosis bei 50 Patienten und ein Vergleich der Wirkungen von Prodipin nach Gabe einer einmaligen Versuchs-dosis und nach anderen Dosierungen.

Die Tests und Untersuchungen zur Objektivierung der Wirkungen wurden im gleichen Raum, zur gleichen Tageszeit, mit den

gleichen Geräten und unter den gleichen Bedingungen durchgeführt.

Zur Neueinstellung auf Prodipin wurden Tabletten zu 10 mg, 50 mg und Ampullen zu 10 mg zur Verfügung gestellt. Die Tabletten wurden gleichmäßig über den Tag verteilt stets nach einer Mahlzeit eingenommen. Die parenterale (i.V.) Verabreichung erfolgte durch zweimalige Gabe von Prodipin je 10 mg mit Glukose 5% (500 ml) täglich.

Wir haben regelmäßige Kontrolle von SGOT, SGPT, alk. Phosphatase, BSP, Bromsulphthalein-Test vor, während und nach der Behandlung durchgeführt.

Wir möchten hier bemerken, daß alle Laboruntersuchungen in keinem Fall eine Abweichung vom Normalwert ergaben.

1. Wirkung und Verträglichkeit

Bei allen 40 ambulant getesteten Patienten, die bereits mit den verschiedenen Anti-Parkinson-Mitteln vorbehandelt waren, traten die typischen klassischen Krankheitssymptome des Parkinson-Syndroms nach dem prompten Absetzen von Anti-Parkinson-Mitteln, insbesondere die Akinese, Rigor und Tremor, auf. Der Zustand hat sich trotz höherer Dosierung von Prodipin verschlechtert. Hingegen traten bei den 10, mit Prodipin stationär getesteten Patienten nach promptem Absetzen von Anti-Parkinson-Mitteln eine eindeutige Besserung des Krankheitsbildes, insbesondere der Akinese und des Rigors und Tremors ein.

2. Nebenwirkungen

Wir haben beobachtet, daß bei allen 40 ambulant getesteten Patienten Verwirrheitszustände, Desorientiertheit, Teilnahmslosigkeit, Ratlosigkeit und Kritiklosigkeit auftraten. Diese Erscheinungen waren vorher nicht zu beobachten. Häufig klagten die Patienten über Schlaflosigkeit, Schüttelfröste, Angstzustände, Schreckhaftigkeit, Appetithemmung und Schmerzen in allen Gliedern.

Hingegen traten bei den 10 stationär getesteten Patienten diese Erscheinungen nicht auf. Im Gegenteil sind diese Patienten psychisch aufgeheitert und zeigen vermehrt Interesse an ihrer Umwelt.

Die Blutdruckwerte waren bei allen 50 Patienten eher hypoton.

PRÜFEN DER WIRKUNG VON PRODIPIN

Um die Wirkung von Prodiplin zahlenmäßig festzuhalten, stellten wir nachfolgendes Schema von Tests und Untersuchungen zusammen, sogenannte Test-Batterien. Geprüft werden sollte:

1. die Wirkung auf die Geschicklichkeit, grobe Kraft, gezielte Bewegung, Gehvermögen und Koordination,
2. die Wirkung auf das Respirationsvermögen über das Verhalten der Atemgrößen : Atemfrequenzen, Atemzugvolumen, Atemminutenvolumen, expiratorisches Reservevolumen, Vitalkapazität, Sekundenkapazität (Tiffeneau) und das Verhältnis der Sekundenkapazität zur Vitalkapazität,
3. die Wirkung auf den Tremor,
4. die Wirkung auf die Schreibstörungen und Mikrographie,
5. die Wirkung auf das Hirnstrombild (EEG).

Die unter 1. aufgeführte Prüfung der Bewegungsstörungen wurde der Besonderheit der Parkinsonbewegungsstörungen angepaßt.

Jeder Patient mußte von den Übungen alle die durchführen, wozu er in der Lage war; auf schnelle und exakte Durchführung wurde er öfters hingewiesen. Der Untersucher machte die Übung einmal vor, ließ den Patienten evtl. üben, damit die Auffassungsschwierigkeiten ausgeschaltet wurden. Hier die Tests und Untersuchungen in der Reihenfolge, in der sie auf den Tabellen erscheinen, deren Erklärungen und deren Bewertungsmodus:

Konnte ein Test der von uns zusammengestellten Testbatterie von den Patienten nicht ausgeführt werden, wurde der Wert z.B. bei Vigoriemetrie 0,0 als Ausgangsmittelwert angenommen. Bei anderen Tests wie z.B. Drücken von Wasserspritzflaschen,

Trinken, Streichhölzer einordnen, 3 x Knöpfen, Gehprobe und Aufstehen und Hinsetzen, die von den Patienten nicht ausgeführt werden konnten, wurde der Ausgangswert von 10 Minuten = 600 Sekunden angenommen.

Diese Regelung gilt für alle Patienten, die in dieser Arbeit getestet wurden, ambulant wie stationär.

Konnte ein Patient die Zahlenreihe 0 - 10, einen Satz "Die Preise sind unverbindlich auf die Richtpreise eingestellt" und die geometrischen Zeichen-Dreieck, Viereck und Kreis nicht schreiben, erhielt er unseren schlechtesten Benotungswert 6.

I. Tests zu unter 1. aufgeführten Prüfung

- | | |
|--------------------------------|---------|
| a) Wasserspritzflasche | re. li. |
| b) Trinken | re. li. |
| c) Streichhölzer | re. li. |
| d) Vigorimetrie | re. li. |
| e) 3 x Knöpfen | re. li. |
| f) Gehprobe | |
| g) 5 x Aufstehen und Hinsetzen | |

II. Untersuchungen zur unter 2. aufgeführten Prüfung

- h) Vitalkapazität (VC)
- i) Sekundenkapazität (FEV_1)
- k) Verhältnis der $FEV_1/VC\%$
- l) Atemfrequenz (AF)
- m) Atemzugvolumen (VT)
- n) Atemminutenvolumen (AMV)

III. Untersuchungen zur unter 3. aufgeführten Prüfung

- o) Frequenz
- p) Amplitude

IV. Tests zur unter 4. aufgeführten Prüfung

Schrift:

- q) Buchstabengröße
- r) Flüssige Schrift
- s) Abnahme der Buchstabenhöhe
- t) Einhaltung der Linie
- u) Gesamtbild

Geometrische Zeichen:

- v) Linienführung
- w) Größe im Verhältnis zur Vorlage.

V. An jedem Testtag wurde ein EEG geschrieben.

ERKLÄRUNGEN ZU DEN EINZELNEN TESTS UND UNTERSUCHUNGEN

Zu I. Die Tests wurden so ausgewählt, daß einmal die grobe Motorik (Test f und g), dann aber auch die Bewegungsabläufe feineren Grades in der Hand (c, e), der gesamten oberen Extremität (b) und die grobe Kraft (a, d), alle kombiniert mit Geschwindigkeit, beurteilt werden konnte.

a) Eine mit 200 ml Wasser gefüllte Wasserspritzflasche, wie im Labor verwendet, sollte solange ausgepreßt werden, bis 100 ml in einem Auffanggefäß gesammelt waren. Jede Hand wurde gesondert getestet. Gemessen wurde die Zeit.

b) Ein mit Wasser gefülltes Glas sollte vom Tisch aufgenommen, zum Mund geführt und wieder abgesetzt werden. Jede Hand wurde gesondert getestet. Gemessen wurde die Zeit.

c) Aus einer geöffneten Streichholzschachtel waren 10 Streichhölzer in eine zweite geöffnete Schachtel hinüberzulegen. Jede Hand wurde gesondert getestet. Gemessen wurde die Zeit.

d) Zur Messung der groben Kraft verwendeten wir den Vigorimeter nach Martin. Hierbei handelt es sich um ein mit 3 Ballongrößen ausgestattetes Gerät, das den auf den von der Hand umschlossenen Ballon ausgeübten Maximal-Druck mittels eines Manometers anzeigt. Jede Hand wurde gesondert getestet, gemessen wurde in kp/cm^2 .

e) Es sollten an einer von uns bereitgestellten Jacke in beliebiger Reihenfolge 3 Knöpfe zuerst auf-, dann wieder zugeknöpft werden. Jede Hand wurde gesondert getestet. Gemessen wurde die Zeit.

f) Es sollte ein Weg von 12 m bei zweimaliger Wendung zurückgelegt werden. Gemessen wurde die Zeit.

g) Die Patienten sollten 5 x von einem bestimmten Stuhl mit Armlehnen aufstehen und sich wieder hinsetzen. Gemessen wurde die Zeit.

Bei dieser Testreihe wurde die Veränderung des Zeitbedarfs bzw. der groben Kraft (Kp/cm^2) als Maß für die Prodipin-Wirkung genommen, in Mittelwerte umgerechnet und dem jeweiligen Ausgangsmittelwert gegenübergestellt. Anschliessend wurde eine statistische Sicherung der ermittelten Werte genommen.

Zu II. Um die Wirkung von Prodipin auf das Respirationsvermögen zahlenmäßig festzuhalten, bestimmten wir die Atemgrößen in Ruhe. Zum Verfahren verweisen wir auf die einschlägige Literatur (BARTELS und Mitarbeiter, COMROE). Gemessen wurde in Litern. Die ermittelten Werte wurden nicht den normalen Sollwerten gegenübergestellt, sondern im intraindividuellen Vergleich beurteilt. Da die Atemgrößen Vitalkapazität und FEV_1 sowie $FEV_1/VC\%$ eine Beurteilung der Leistung erlauben, wurden die in Litern ermittelten Mittelwerte, dem jeweiligen Ausgangswert bzw. Ausgangsmittelwert gegenübergestellt und statistisch gesichert.

Die Werte der Atemgrößen AF, VT, AMV wurden in den ermittelten Literwerten mit dem jeweiligen Ausgangswert verglichen und statistisch ausgewertet.

Zu III. Mit einer Kapsel (Metall), die die Patienten zwischen Daumen und Zeigefinger einer Hand nahmen, wurden nach dem Kristallprinzip die Schwingungen der Hand pro Sekunde von einem SCHWARZER-EEG-Schreiber aufgezeichnet.

Mit diesem Verfahren ist es möglich, die mechanischen Tremorbewegungen der Hand elektrisch zu übertragen und graphisch darzustellen. Die jeweils zu messende Hand wurde freigehalten, der Arm nicht aufgestützt. Das EEG-Gerät wurde auf die nötige Verstärkung geeicht. Jede Hand wurde gesondert getestet. Gemessen wurde die mittlere Frequenz und die mittlere Amplitude (in mV) über einen Zeitraum von 3x5 Sek. pro Messung. Um die Änderung der Amplitude in mV ermitteln zu können, mußten die Spitze-Spitze-Werte zunächst in mm ausgemessen und an Hand der Eichung in die tatsächlichen mV umgerechnet werden. Eine statistische Auswertung folgte. Insbesondere die Amplitudenänderung ist als Maß für die Prodipin-Wirkung auf den Tremor zu nehmen.

Zu IV. Die Patienten sollten eine Zahlenreihe, einen Satz und geometrische Zeichen abschreiben. Die Zahlen 0-10, der Satz "Die Preise sind unverbindlich auf die Richtpreise eingestellt" und die geometrischen Zeichen Dreieck, Viereck und Kreis wurden durch hierfür angefertigte Stempel vorgegeben und waren deshalb in Größe und Form genormt. Die so gewonnenen Schrift- und Zeichenproben wurden auf die unter S-Y aufgeführten Kriterien untersucht und nach einem Benotungssystem mit den möglichen Ziffern 0-6 bewertet.

DAS BENOTUNGSSYSTEM

Kriterium	Benotung		
Schrift und Zahlen:	0	-	6
Buchstabengröße (S)	normal	-	sehr klein, nicht mehr lesbar
Flüssige Schrift	normale	-	stockend
	zügige	-	gedrängt
	Schrift	-	verzittert
Abnahme der Buchstaben- größe gegen Ende des Satzes (U)	normal	-	starke Verklei- nerung, unleserlich
Einhalten der Linie (V)	gerade	-	auf-und absteigend
	auf einer	-	
	Höhe	-	steigend, wellig
Gesamtbild (W)	einheitlich-	-	stark unregelmäßig dysgraphisch
Geometrische Zeichen:			
Linienführung (X)	gerade	-	stark verzittert
Größe im Verhältnis zur Vorlage (Y)	gleich	-	stark abweichend

Die Benotung wurde von einer neutralen Person vorgenommen, die weder die Problematik noch die Absicht der Arbeit kannte. Die erhaltenen mittleren Noten wurden den jeweiligen Ausgangswerten gegenübergestellt. Da die Fähigkeit des Schreibens beim Parkinson-Patienten durch alle 3 Hauptsymptome Tremor, Rigor und Akinese eingeschränkt wird, ist die Beurteilung des Schriftbildes ein guter Gradmesser für die Wirkung von Prodidipin. Die subjektive Beurteilung läßt natürlich nur einen Annäherungswert zu.

Zu V. Das an jedem Testtag geschriebene EEG wurde im üblichen Rahmen in der elektrophysiologischen Abteilung unserer Klinik durchgeführt, die Auswertung stets von der gleichen Person vorgenommen.

Frau Dr. Thiele wird für die EEG-Auswertung sehr herzlich gedankt.

ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 50 Patienten, davon 40 ambulant und 10 stationär, getestet. Davon waren 29 Frauen und 21 Männer. Das Alter lag zwischen 32 und 79 Jahren.

Für die Therapie mit Prodipin wurden Patienten ausgewählt, bei denen die vorherrschenden Symptomatik Akinese, Rigor und Tremor waren. Alle Patienten litten unter einer beidseitigen Parkinson-Symptomatik.

Alle Patienten standen vor Beginn der Untersuchungen unter den verschiedenen Anti-Parkinson-Mittel-Therapien. Sie wurden während der gesamten Dauer der Untersuchungen nur mit Prodipin getestet.

1.1. Die Wirkung des Prodipin auf die Akinese.

Bei allen 40 ambulant getesteten Patienten.

Für jeden einzelnen Test wurde die vor der Prodipin-Gabe abgestoppte Zeit als Ausgangsmittelwert (=Leerwert) angenommen und die Veränderung des Zeitbedarfs bzw. die Veränderung der groben Kraft (Kp/cm^2) nach der Gabe des Prodipin in Mittelwerte ausgedrückt. Konnte ein Teil von dem Patienten nicht ausgeführt werden, wurden 600 Sekunden als Ausgangswert angenommen.

Die Ergebnisse sind im Einzelnen und im Mittel aus den Gesamttabellen ersichtlich, (I-VII).

1.2. Die Wirkung des Prodipin auf das Respirationsvermögen.

Bei allen 40 ambulant getesteten Patienten.

Die an jedem Untersuchungstag geschriebenen Volumogramme werden zunächst in mm ausgemessen und, weil sie auf genormtes Papier geschrieben waren, gemäß der Norm

in Liter umgerechnet. Die ermittelten Liter für VC, FEV₁ und FEV₁/VC% wurden entsprechend ihrer Veränderungen nach Gabe von Prodipin in verschiedenen Dosierungen in Mittelwerte umgerechnet und dem Ausgangsmittelwert gegenübergestellt. Das gilt auch für die Werte AF, VT und AMV.

Somit erscheinen in den Gesamttabellen (8b,c,d) für die Atemgrößen VC, FEV₁ und FEV₁/VC% die Ergebnisse der Verschlechterung der Atemleistung nach Prodipin-Gabe gegenüber der Untersuchung vor Gabe von Prodipin (Mittelwerte = Ausgangsmittelwert). Auch erscheinen in den vorgenannten Tabellen die Ergebnisse der Verschlechterung der Atemgrößen AF, VT und AMV gegenüber der Untersuchung vor und nach Gabe von Prodipin. Die Ergebnisse vor Gabe von Prodipin sind in den Tabellen in Klammern eingetragen, (IX,X,XI).

1.3. Die Wirkung des Prodipin auf den Tremor von
40 ambulant getesteten Patienten.

Die an jedem Untersuchungstag geschriebenen Tremorkurven wurden hinsichtlich der Frequenz und der Amplitude untersucht. Aus der jeweiligen Gesamtkurve (mind. 30 Sekunden) wurden 3 x 5 Sekunden ausgewählt, deren mittlere Frequenz ausgezählt und die mittlere Amplitude über die Ausmessung der Spitze-Spitze-Werte in mm gemäß der Eichung in mV umgerechnet.

In den Gesamttabellen (I - VII) erscheinen die Ergebnisse aller 40 getesteten Patienten vor (in Klammern) und nach Gabe von Prodipin.

In der Tabelle VIII erscheinen die Ergebnisse nach einmaliger Gabe von Prodipin bzw. Versuchsdosis (30 mg). In der Tabelle VIIIA erscheint das Ergebnis nach Gabe von 75 mg Prodipin, (Tabelle VIII, VIIIA).

1.4. Die Wirkung des Prodipin auf die Schreibstörungen bei allen 40 ambulant getesteten Patienten.

Die an jedem Testtag erhaltene Schrift- und Zeichenprobe wurden nach den oben ausführlich besprochenen Kriterien beurteilt und mit den möglichen Ziffern 0-6 benotet. Die Ergebnisse werden im Einzelnen aus den Gesamttabellen ersichtlich, (Tabelle XXIXa).

1.5. Die Wirkung des Prodipin aus dem Hirnstrombild bei allen 40 ambulant getesteten Patienten.

Eine Veränderung des Hirnstrombildes im Sinne einer Annäherung an die normale Grundfrequenz oder eine Verschlechterung konnte in keinem Fall, weder nach einmaliger Versuchs-dosis (30 mg) von Prodipin, noch unter der Therapie mit höheren Dosen mit Prodipin festgestellt werden.

STATISTISCHE SICHERUNG DER GEFUNDENEN WERTE

Alle in dieser Arbeit nötigen Berechnungen sowie die Gesamtstatistik wurden maschinell erstellt. Die statistische Sicherung der gefundenen Werte fand unter der Beratung und Anleitung des Institutes für medizinische Statistik und Dokumentation der FU Berlin statt.

A. ZUR ÄNDERUNG DES ZEITBEDARF bzw. VERMINDERUNG DER GROBEN KRAFT, DER K_p/cm^2 .

Die statistische Sicherung in den Tabellen I-VII aufgeführten Ergebnisse erfolgte durch den Zeichentest. Dieser relativ einfache Test war möglich, da sich die Ergebnisse deutlich in eine Richtung (Verschlechterung der Leistung = negativ) bewegten und die Anzahl der ambulant getesteten Patienten bei 40 ($N = 40$) lag.

Zu prüfen ist, ob

$$\frac{K}{n - K + 1} = F_{0,99} (2 (n - K + 1), 2 K),$$

bzw.
$$\frac{n - K}{K + 1} = F_{0,99} (2 (K + 1), 2(n - k)).$$

Nimmt man an, daß die Wahrscheinlichkeit z.B. vor und nach Gabe von Prodipin gleich ist, so ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer positiven Differenz, nämlich 1/2. Ist die Differenz 0, kann sie einfach weggelassen werden, da sie zur Entscheidung der Frage, ob die Differenz wesentlich positiv oder wesentlich negativ ist, nichts beiträgt. Auf den Tabellen ist nach den bekannten Formeln der Mittelwert ermittelt worden:

1. Die Anzahl der in den Test eingehenden Differenzen (= Patienten bzw. Hände, außer Differenz 0) = N₁
 2. Die Zahl der negativen Differenzen = x₁
 3. Die Zahl der positiven Differenzen = x_r
 4. Die Vertrauensgrenzen bei einer Wahrscheinlichkeit von 99 %
= 2 = 0,01
= 2 = 0,05
x₁ - x_r
- und
5. Die Signifikanz
+ = statistische Signifikanz
- = keine Signifikanz

aufgeführt.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Ausgehend von den Tabellen und den statistischen Berechnungen ergab sich folgendes:

Die Ergebnisse zeigen eine Verschlechterung der Geschicklichkeit, der groben Kraft, der gezielten Bewegung, des Gehvermögens und der Koordination.

Das Respirationsvermögen war deutlich verschlechtert wegen der Leistungsminderung der Atemmuskulatur.

Auf die Wirksamkeit von Prodi-pin gegen den Tremor im Sinne einer Verschlechterung konnte durch unsere Untersuchungen objektiv erfaßt werden.

Schrift und Zeichen wurden deutlich verschlechtert. Im Vergleich der Wirkungen von Prodi-pin zu den Ausgangsmittelwerten konnte eine starke Leistungsminderung festgestellt werden. Das gilt für alle untersuchten Bereiche.

Zu Ziffer 1.

Die Mittelwerte bei allen 40 ambulant getesteten Patienten (Tabelle I-VII), die auf eine Prodi-pin-Therapie eingestellt wurden, zeigten eine in allen Tests nachweisbare Verschlechterung. Deutlich verschlechtert sind vor allem die Leistungen, die gleichzeitig Kraft und Geschwindigkeit erfordern wie Ausdrücken der Wasserspritzflasche (zwischen 12,20 und 23,97 Sek.) und Drücken des Vigorimeters (zwischen 0,14 und 0,19 Kp/cm²). Weiter stehen die Verrichtungen, die mit Geschicklichkeit und Geschwindigkeit einhergehen, hierzu gehören das Austrinken (zwischen 1,39 und 2,32 Sekunden) und das Knöpfen (zwischen 9,90 und 24,58 Sekunden). Das Gehen (zwischen 36,15 und 73,64) ist ebenso wie das Aufstehen und Hinsetzen (zwischen 38,25 und 75,50 Sekunden) verschlechtert. Die mit besonderer Schwierigkeit durchzuführende Einordnung von Streichhölzern (zwischen 23,40 und 38,06 Sekunden) zeigten eine deutliche Verschlechterung. Alle diese Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant.

Die Mittelwerte der Änderung des Zeitbedarfs bzw. die Verminderung der groben Kraft sind in den Tabellen zusammengefaßt.

Zu Ziffer 2.

Die Atmung, d.h. die Atemvolumine und Kapazität ergab für die Kapazitäten bei allen 40 ambulant getesteten Patienten im Mittel eine Verschlechterung für die VC um 1,77 Liter, für die FEV_1 um 1,95 Liter pro Sekunde. Die $FEV_1/VC\%$ zeigte eine Verschlechterung von 28,31%. Diese läßt sich deutlich erkennen, daß es sich bei der Verschlechterung des Respirationsvermögens um eine Verschlechterung der aktiven Muskelarbeit handelt. Die Verschlechterung zeigte sich besonders deutlich beim Atemsekudentest (Tiffeneau), der die größte Anforderung an die aktive Muskelarbeit stellt.

Diese Ergebnisse lassen sich natürlich nicht einseitig bezüglich der Muskelarbeit interpretieren, hier gehen auch Verschlechterungen von Atemstörungen mit ein, die durch mechanische Behinderung im Bereich der oberen Luftwege durch Schleimansammlung bei Schluckakinesen, bei Rigor der Schlundmuskulatur bedingt sind.

Das AMV verminderte sich um 3,73 Liter bei gleichzeitig zunehmender Atemfrequenz um 7,90 in der Minute, was einer Abnahme des Atemzugvolumens (VT) um 0,33 Liter entspricht. Dieses Ergebnis bestätigte einmal mehr die Verschlechterung des Respirationsvermögens.

Statistische Signifikanz konnte für die aussagekräftigsten Ergebnisse, VC, FEV_1 und VT nicht erreicht werden.

Diese Untersuchungsergebnisse zeigen deutlich, daß sich eine Verschlechterung von Beginn an der Therapie nach oraler Gabe von Prodipin in eine negative Richtung bewegten.

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN MIT 20 mg i.V. PRODIPIN
AN 10 STATIONÄR GETESTETEN PATIENTEN

Bei dieser Gruppe handelte es sich um schwere progrediente vorgeschrittene parkinsonerkrankte Patienten, die zu 90% hilfsbedürftig waren.

Über die Ausführung und Methode haben wir ausführlich am Anfang dieser Arbeit berichtet. Für jeden einzelnen Test wurde der vor der i.V. Prodipin-Gabe gemessene Mittelwert für akle Untersuchungen als Ausgangsmittelwert (=Leerwert) angenommen und die ermittelten Mittelwerte nach der i.V.-Gabe von Prodipin den Ausgangsmittelwerten gegenübergestellt.

Untersucht wurde:

- 2.1. Die Wirkung auf die Geschicklichkeit, grobe Kraft, gezielte Bewegung, Gehvermögen und Koordination.
- 2.2. Die Wirkung auf das Respirationsvermögen über das Verhalten der Atemgrößen: AF, VT, AMC, VC, FEV₁ (Tiffeneau) und das Verhältnis der FEV₁ zu VC.
- 2.3. Die Wirkung auf den Tremor.
- 2.4. Die Wirkung auf die Schreibstörungen und Mikrographie.
- 2.5. Die Wirkung auf das Hirnstrombild.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE VON 10 STATIONÄR MIT 20 mg PRODIPIN GETESTETEN PATIENTEN

Ausgehend von den Tabellen und den statistischen Berechnungen ergab sich folgendes:

Die Ergebnisse zeigen eine Verbesserung der Geschicklichkeit, der groben Kraft, der gezielten Bewegungen, des Gehvermögens und der Koordination.

Das Respirationsvermögen war deutlich gebessert wegen der Leistungssteigerung der Atemmuskulatur.

Auch die intravenöse Wirksamkeit nach Gabe von 20 mg Prodi-pin gegen den Tremor konnte durch unsere Untersuchung objektiv erfaßt werden.

Die Auswertung der Schrift- und Zeichenproben ergab eine wesentliche Besserung.

Im Vergleich der Wirkung vor und nach intravenöser Gabe von 20 mg Prodi-pin kam es zu unserer Überraschung zu einer starken Leistungssteigerung. Das gilt für alle untersuchten Bereiche.

Zu 2.1. Die Mittelwerte bei allen 10 stationär getesteten Patienten mit 20 mg Prodi-pin täglich zeigten eine in allen Tests nachweisbare Verbesserung. Deutlich gesteigert sind vor allem die Leistungen, die gleichzeitig Kraft und Geschwindigkeit erfordern wie Ausdrücken der Wasserspritzflasche (144,70 Sek.) und Drücken des Vigorimeters ($0,18 \text{ Kp/cm}^2$). Weiter stehen die Verrichtungen, die mit Geschicklichkeit und Geschwindigkeit einhergehen, hierzu gehören das Aus-trinken (95,10 Sek.) und das Knöpfen (87,30 Sek.). Das Gehen (115,70 Sek.) ist ebenso wie das Aufstehen und Hinsetzen (141,10 Sek.) gebessert. Auch die mit besonderer Schwierigkeit durchzuführende Einordnung von Streichhölzern (124,96 Sek.) wurde enorm gebessert.

Alle diese Ergebnisse sind statistisch signifikant ($2a = 0,01$).

Die Mittelwerte der Verminderung der benötigten Zeit bzw. der Erhöhung der groben Kraft sind in der nachfolgenden Abbildung 4 zusammengefaßt, (Tab.XII-XVIII).

- Zu 2.2. Die Atemvolumine und Kapazität ergab bei allen 10 stationär mit 20 mg Prodipin täglich getesteten Patienten eine deutliche Besserung. Die VC zeigte eine Besserung von (1,06 l), die FEV_1 besserte sich um (1,18 l pro Sekunde). Die $FEV_1/VC\%$ zeigte eine Besserung von (20,85%). Dies läßt deutlich erkennen, daß es sich bei der Verbesserung des Respirationsvermögens um eine Verbesserung der aktiven Muskelarbeit handelt.
- Das Atemminutenvolumen steigerte sich um (6,11 l pro Minute), was einer Zunahme des Atemzugvolumen um (0,30 l) entspricht. Die Atemfrequenz verbesserte sich um 3 Atemzüge pro Minute. Dieses Ergebnis bestätigte einmal mehr die Besserung des Respirationsvermögens. Hier ist allerdings die intensive krankengymnastische Therapie, die Zunahme der allgemeinen Beweglichkeit und der damit erhöhte Sauerstoffverbrauch zu berücksichtigen. Statistische Signifikation konnte damit für alle ermittelten Werte erreicht werden, (Tab.XXIII-XXVIII).
- Zu 2.3. Bei den 10 stationär mit 20 mg Prodipin täglich getesteten Patienten ergab sich eine Besserung des Tremors, d.h., eine Amplitudenminderung und damit eine Annäherung an den feinschlägigen physiologischen Tremor. Bei einem Mittelwert von 2,85 mV gegenüber 4,05mV der Amplitude vor der Therapie mit Prodipin bedeutet dies eine Besserung von 1,20 mV bei einer Erhöhung der

Frequenz um 6/15 Sekunden. Diese Werte sind statistisch signifikant, $2 \alpha = 0,01$, (Tab.XIX-XXII).

Zu 2.4. Bei allen 10 stationären Patienten war ein Schrift- und Zeichentest nicht durchführbar, weil die Fähigkeit zu Schreiben bei dieser Parkinson-Patientengruppe durch die drei Hauptsymptome Tremor, Rigor und Akinese stark beeinträchtigt waren. Nach Beginn der Therapie mit 20 mg Prodipin i.V. täglich konnte zum ersten Mal ein Schrift- und Zeichentest durchgeführt werden, der am Ende der Behandlung eine deutliche Vergrößerung der Schrift, eine Verbesserung des Gesamtbildes und eine kräftigere bzw. stetigere Linienführung zeigte. Hier sind praktisch alle die Kriterien der Schriftbeurteilung um etwa 3 Zähler gebessert.

Damit ist die subjektive Beurteilung des Schriftbildes ein Annäherungswert für die gesamte Besserung der Parkinson-Symptomatik, (Tabelle XXIXb).

Zu 2.5. Eine Veränderung des Hirnstrombildes im Sinne einer Annäherung an die normale Grundfrequenz konnte in keinem Fall festgestellt werden.

Zu Ziffer 3.

Untersuchungen des Tremors haben wir bei den 40 ambulant getesteten Patienten in der gleichen Form durchgeführt.

Die Frequenzen- und die Amplitudengrößen wurden jeweils für beide Hände gemessen.

Bei allen 40 untersuchten Patienten ergab sich eine Verschlechterung des Tremors, d.h., eine Amplitudenzunahme bzw. eine Frequenzabnahme. Bei einem Mittelwert von 4,39 mV gegenüber dem Ausgangsmittelwert von 1,73 mV der Amplitude vor der

Therapie mit Prodipin, bedeutet dies eine Zunahme der Amplitude um 2,66 mV. Bei einem Mittelwert von 27,38 gegenüber dem Ausgangsmittelwert von 40,43 der Frequenz vor der Therapie mit Prodipin, bedeutet dies eine Verschlechterung bzw. eine Frequenzabnahme von 13,05 pro Sekunde, was wiederum eine Verschlechterung um 2,61 pro Sekunde bedeutet.

Alle diese Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant.

WASSERSPRITZFLASCHE

Zeitbedarf in Sekunden vor (Werte in Klammern) und nach Gabe von Prodipin oral. N = 40 ambulante Patienten.

	Name	Alter	Geschl.	Leerwert		30 mg		75 mg	
				re	li	re	li	re	li
1	B.A.	74	w	(80,0)	(72,0)	-70,0	-80,0	-125,0	-100,0
2	B.A.	58	w	(45,0)	(95,0)	-73,0	-135,0	-95,0	-160,0
3	B.A.	74	m	(80,5)	(73,0)	-105,0	-98,5	-145,0	-140,0
4	B.H.	76	w	(230,0)	(600,0)	-250,0	-600,0	-250,0	-600,0
5	D.E.	59	w	(44,6)	(44,0)	-82,5	-65,0	-135,0	-110,0
6	D.M.	56	w	(35,5)	(32,0)	-45,0	-50,5	-73,0	-65,0
7	D.H.	60	w	(43,0)	(48,0)	-56,0	-65,0	-70,0	-84,0
8	E.B.	79	m	(186,0)	(600,0)	-195,0	-600,0	-215,0	-600,0
9	F.K.	67	m	(31,0)	(38,0)	-44,0	-55,0	-63,0	-65,0
10	F.H.	62	w	(77,0)	(92,0)	-97,0	-105,0	-108,0	-110,0
11	G.H.	75	w	(72,0)	(58,0)	-92,0	-55,0	-101,0	-65,0
12	G.K.	50	m	(35,0)	(41,0)	-42,0	-45,0	-76,0	-80,0
13	H.H.	67	m	(35,0)	(33,0)	-39,0	-35,0	-48,0	-42,0
14	H.M.	67	w	(41,0)	(55,0)	-45,0	-62,0	-51,0	-59,0
15	H.E.	63	m	(52,0)	(48,0)	-56,0	-51,0	-57,0	-53,0
16	H.E.	69	m	(45,0)	(35,0)	-61,5	-69,0	-68,0	-75,0
17	K.M.	59	w	(105,0)	(85,0)	-125,0	-102,0	-125,0	-115,0
18	K.L.	65	w	(40,0)	(55,0)	-42,0	-56,0	-58,0	-65,0
19	K.F.	67	m	(32,0)	(44,0)	-41,0	-46,0	-48,0	-50,0
20	K.E.	69	w	(240,0)	(600,0)	-245,0	-600,0	-255,0	-600,0
21	K.E.	68	w	(47,0)	(52,0)	-53,0	-62,0	-78,0	-91,0
22	K.H.	65	w	(82,0)	(105,0)	-88,0	-106,0	-93,0	-104,0
23	K.P.	75	m	(118,0)	(174,0)	-133,0	-190,0	-142,0	-199,0
24	M.O.	65	m	(55,0)	(82,0)	-61,0	-91,0	-66,0	-92,0
25	M.W.	68	m	(43,0)	(52,0)	-46,0	-61,0	-53,0	-60,0
26	M.E.	63	m	(42,0)	(49,0)	-51,0	-60,0	-57,0	-66,0
27	M.M.	64	w	(45,0)	(37,0)	-56,0	-43,0	-58,0	-49,0
28	N.I.	77	w	(193,0)	(236,0)	-225,0	-275,0	-230,0	-285,0
29	P.E.	78	w	(291,0)	(600,0)	-298,0	-600,0	-315,0	-600,0
30	P.K.	76	w	(55,0)	(74,0)	-60,0	-87,0	-73,0	-101,0
31	R.C.	32	w	(18,0)	(23,0)	-20,0	-26,0	-22,0	-28,0
32	R.D.	69	w	(65,0)	(90,0)	-78,0	-100,0	-85,0	-106,0
33	S.G.	74	m	(143,0)	(196,0)	-169,0	-223,0	-187,0	-222,0
34	S.E.	66	m	(31,0)	(37,0)	-44,0	-45,0	-52,0	-55,0
35	S.F.	74	m	(94,0)	(115,0)	-105,0	-129,0	-115,0	-139,0
36	S.E.	59	w	(43,0)	(58,0)	-55,0	-69,0	-61,0	-84,0
37	S.H.	59	m	(48,0)	(67,0)	-76,0	-94,0	-89,0	-100,0
38	S.H.	74	w	(223,0)	(169,0)	-230,0	-175,0	-251,0	-189,0
39	W.E.	68	w	(51,0)	(64,0)	-60,0	-73,0	-65,0	-82,0
40	W.P.	60	m	(44,0)	(38,0)	-53,0	-40,0	-62,0	-53,0

1. Mittelwert	(104,31)	116,51	178,28
2. N		76	76
3. x_1		76	76
4. x_r		0	0
5. $2a = 0,01 \quad x_1 - x_r$		26-50	26-50
6. $2a = 0,01$		-	-

Tabelle II

TRINKEN

Zeitbedarf in Sekunden vor (Werte in Klammern) und
nach Gabe von Prodiopin oral. N = 40 ambulante Patienten.

Name	Alter	Geschl.	Leerwert		30 mg		75 mg	
			re	li	re	li	re	li
1 A.R.	79	w	(5,0)	(3,0)	-6,0	-4,0	-6,0	-4,0
2 B.A.	58	w	(4,0)	(5,0)	-5,0	-6,0	-5,0	-7,0
3 B.A.	74	m	(8,0)	(7,0)	-9,0	-9,0	-9,0	-10,0
4 B.H.	76	w	(13,0)	(24,0)	-14,0	-25,0	-15,0	-27,0
5 D.E.	75	w	(2,0)	(3,0)	-4,0	-5,0	-4,0	-6,0
6 D.M.	56	w	(3,0)	(2,0)	-5,0	-2,0	-5,0	-3,0
7 D.H.	59	w	(5,0)	(6,0)	-5,0	-7,0	-6,0	-8,0
8 E.B.	79	m	(7,0)	(12,0)	-8,0	-16,0	-9,0	-17,0
9 F.K.	67	m	(2,0)	(3,0)	-3,0	-4,0	-4,0	-5,0
10 F.H.	60	w	(3,0)	(4,0)	-4,0	-5,0	-4,0	-6,0
11 G.H.	75	w	(6,0)	(5,0)	-7,0	-6,0	-8,0	-6,0
12 G.K.	50	m	(3,0)	(3,0)	-3,0	-4,0	-3,0	-4,0
13 H.H.	67	m	(2,0)	(2,0)	-3,0	-2,0	-3,0	-3,0
14 H.M.	67	w	(4,0)	(4,0)	-5,0	-4,0	-6,0	-4,0
15 H.E.	63	m	(3,0)	(2,0)	-4,0	-2,0	-5,0	-3,0
16 H.E.	69	m	(3,0)	(2,0)	-4,0	-3,0	-4,0	-3,0
17 K.M.	59	w	(4,0)	(2,0)	-5,0	-3,0	-6,0	-3,0
18 K.L.	65	w	(3,0)	(4,0)	-4,0	-5,0	-4,0	-6,0
19 K.F.	67	m	(2,0)	(3,0)	-2,0	-4,0	-4,0	-4,0
20 K.E.	69	w	(5,0)	(8,0)	-6,0	-9,0	-7,0	-9,0
21 K.E.	68	w	(4,0)	(4,0)	-4,0	-5,0	-5,0	-5,0
22 K.H.	72	w	(3,0)	(4,0)	-4,0	-6,0	-4,0	-7,0
23 K.P.	75	m	(4,0)	(6,0)	-5,0	-8,0	-6,0	-10,0
24 M.O.	65	m	(3,0)	(3,0)	-3,0	-4,0	-3,0	-5,0
25 M.W.	68	m	(4,0)	(5,0)	-4,0	-6,0	-5,0	-7,0
26 M.E.	63	m	(2,0)	(3,0)	-3,0	-3,0	-3,0	-4,0
27 M.M.	64	w	(3,0)	(2,0)	-4,0	-2,0	-4,0	-3,0
28 N.I.	77	w	(8,0)	(9,0)	-10,0	-13,0	-11,0	-15,0
29 P.E.	78	w	(12,0)	(20,0)	-13,0	-24,0	-14,0	-27,0
30 P.K.	76	w	(3,0)	(5,0)	-4,0	-7,0	-5,0	-7,0
31 R.C.	32	w	(2,0)	(2,0)	-2,0	-2,0	-3,0	-3,0
32 R.D.	69	w	(5,0)	(7,0)	-6,0	-9,0	-7,0	-10,0
33 S.G.	74	m	(5,0)	(7,0)	-9,0	-13,0	-12,0	-19,0
34 S.E.	66	m	(3,0)	(4,0)	-4,0	-4,0	-5,0	-4,0
35 S.F.	74	m	(6,0)	(8,0)	-9,0	-11,0	-10,0	-12,0
36 S.E.	59	w	(5,0)	(7,0)	-6,0	-8,0	-6,0	-9,0
37 S.H.	59	m	(4,0)	(5,0)	-7,0	-9,0	-8,0	-12,0
38 S.H.	74	w	(7,0)	(7,0)	-10,0	-15,0	-12,0	-17,0
39 W.E.	68	w	(5,0)	(6,0)	-7,0	-8,0	-8,0	-13,0
40 W.P.	60	m	(4,0)	(2,0)	-5,0	-3,0	-6,0	-4,0

1. Mittelwert	(4,99)	6,38	7,31
2. N		80	80
3. x_1		80	80
4. x_r		0	0
5. $2a = 0,01 \ x_1 - x_r$		23-52	28-52
6. $2a = 0,01$		-	-

STREICHHÖLZER

Zeitbedarf in Sekunden vor (Werte in Klammern) und nach
Gabe von Prodin oral. N = 40 ambulante Patienten.

Name	Alter	Geschl.	Leerwert		30 mg		75 mg	
			re	li	re	li	re	li
1 A.H.	79	w	(160,0)	(135,0)	-194,0	-162,0	-205,0	-184,0
2 B.A.	58	w	(68,0)	(112,0)	-102,0	-140,0	-110,0	-176,0
3 B.A.	74	m	(64,0)	(59,0)	- 90,0	- 82,0	-115,0	- 95,0
4 B.H.	76	w	(255,0)	(600,0)	-278,0	-600,0	-293,0	-600,0
5 D.E.	75	w	(25,0)	(21,0)	- 55,0	- 39,0	- 75,0	- 40,0
6 D.M.	56	m	(21,0)	(23,0)	- 38,0	- 45,0	- 66,0	- 80,0
7 B.H.	59	w	(31,0)	(46,0)	- 48,0	- 75,0	- 62,0	- 80,0
8 E.B.	79	m	(243,0)	(600,0)	-263,0	-600,0	-285,0	-600,0
9 F.K.	67	m	(20,0)	(24,0)	- 35,0	- 40,0	- 52,0	- 59,0
10 F.H.	60	w	(41,0)	(66,0)	- 75,0	- 98,0	- 96,0	-115,0
11 G.H.	75	w	(47,0)	(39,0)	- 72,0	- 57,0	- 81,0	- 65,0
12 G.K.	50	m	(24,0)	(33,0)	- 40,0	- 51,0	- 55,0	- 70,0
13 H.H.	67	m	(44,0)	(48,0)	- 57,0	- 62,0	- 60,0	- 72,0
14 H.M.	67	w	(55,0)	(71,0)	- 85,0	-101,0	- 91,0	-102,0
15 H.E.	63	m	(68,0)	(53,0)	-105,0	- 86,0	-105,0	- 90,0
16 H.E.	69	m	(48,0)	(40,0)	- 64,0	- 57,0	- 75,0	- 63,0
17 K.M.	59	w	(55,0)	(43,0)	- 68,0	- 55,0	- 86,0	- 65,0
18 K.L.	65	w	(46,0)	(68,0)	- 62,0	- 96,0	- 65,0	-100,0
19 K.F.	67	m	(35,0)	(47,0)	- 55,0	- 68,0	- 61,0	- 74,0
20 K.E.	69	w	(188,0)	(290,0)	-215,0	-328,0	-238,0	-353,0
21 K.E.	68	w	(135,0)	(173,0)	-185,0	-216,0	-209,0	-235,0
22 K.H.	65	w	(49,0)	(65,0)	- 61,0	- 92,0	- 89,0	-113,0
23 K.P.	75	m	(147,0)	(163,0)	-194,0	-210,0	-200,0	-224,0
24 M.O.	65	m	(52,0)	(67,0)	- 78,0	- 94,0	- 96,0	-108,0
25 M.W.	68	m	(61,0)	(85,0)	- 76,0	-111,0	-100,0	-128,0
26 M.E.	63	m	(38,0)	(57,0)	- 59,0	- 83,0	- 76,0	-102,0
27 M.M.	64	w	(73,0)	(55,0)	- 94,0	- 69,0	-103,0	- 80,0
28 N.I.	77	w	(173,0)	(205,0)	-215,0	-244,0	-237,0	-274,0
29 P.E.	78	w	(198,0)	(320,0)	-229,0	-252,0	-245,0	-266,0
30 P.	76	w	(44,0)	(51,0)	- 67,0	- 83,0	- 79,0	- 94,0
31 R.C.	32	w	(29,0)	(33,0)	- 42,0	- 50,0	- 45,0	- 55,0
32 R.D.	69	w	(77,0)	(102,0)	-100,0	-129,0	-112,0	-139,0
33 S.G.	74	m	(91,0)	(160,0)	-129,0	-244,0	-155,0	-239,0
34 S.E.	66	m	(44,0)	(38,0)	- 58,0	- 45,0	- 72,0	- 55,0
35 S.F.	74	m	(134,0)	(162,0)	-155,0	-183,0	-170,0	-205,0
36 S.E.	59	w	(53,0)	(74,0)	- 69,0	- 90,0	- 91,0	-105,0
37 S.H.	59	m	(61,0)	(58,0)	- 71,0	- 66,0	- 94,0	- 75,0
38 S.H.	74	w	(72,0)	(38,0)	-115,0	- 91,0	-125,0	- 95,0
39 W.E.	68	w	(106,0)	(125,0)	-130,0	-154,0	-155,0	-199,0
40 W.P.	60	m	(55,0)	(42,0)	- 78,0	- 59,0	- 89,0	- 74,0

1. Mittelwert	(96,51)	119,91	134,57
2. N		78	78
3. x_1		78	78
4. x_r		0	0
5. $2a = 0,01 \quad x_1 - x_r$		27-51	27-51
6. $2a = 0,01$		-	-

VIGORIMPRIE

Verminderung der groben Kraft in Kp/cm^2 gemessen vor
(Werte in Klammern) und nach Gabe von Prodi-pin oral.

N = 40 ambulante Patienten.

	Name	Alter	Geschl.	Leerwert		30 mg		75 mg	
				re	li	re	li	re	li
1	A.M.	79	w	(0,2)	(0,4)	-0,1	-0,3	-0,0	-0,2
2	B.A.	58	w	(0,5)	(0,3)	-0,4	-0,2	-0,3	-0,2
3	B.A.	74	m	(0,3)	(0,4)	-0,2	-0,3	-0,1	-0,3
4	B.H.	76	w	(0,0)	(0,0)	-0,0	-0,0	-0,0	-0,0
5	D.E.	59	w	(0,5)	(0,6)	-0,3	-0,5	-0,3	-0,4
6	D.M.	56	w	(0,4)	(0,3)	-0,3	-0,2	-0,3	-0,1
7	D.H.	60	w	(0,3)	(0,2)	-0,2	-0,2	-0,2	-0,1
8	E.B.	79	m	(0,2)	(0,0)	-0,1	-0,0	-0,1	-0,0
9	F.K.	67	m	(0,6)	(0,4)	-0,5	-0,3	-0,4	-0,3
10	F.H.	62	w	(0,4)	(0,3)	-0,2	-0,1	-0,1	-0,0
11	G.H.	75	w	(0,4)	(0,4)	-0,2	-0,3	-0,2	-0,3
12	G.K.	50	m	(0,5)	(0,4)	-0,4	-0,3	-0,3	-0,2
13	H.H.	67	m	(0,6)	(0,5)	-0,4	-0,4	-0,3	-0,4
14	H.M.	67	w	(0,4)	(0,3)	-0,3	-0,2	-0,3	-0,2
15	H.E.	63	m	(0,3)	(0,5)	-0,3	-0,4	-0,2	-0,3
16	H.E.	69	m	(0,5)	(0,5)	-0,4	-0,4	-0,3	-0,3
17	K.M.	59	w	(0,3)	(0,5)	-0,2	-0,4	-0,2	-0,3
18	K.L.	65	w	(0,5)	(0,3)	-0,4	-0,2	-0,2	-0,1
19	K.F.	67	m	(0,6)	(0,5)	-0,4	-0,3	-0,3	-0,3
20	K.E.	69	w	(0,2)	(0,0)	-0,1	-0,0	-0,1	-0,0
21	K.E.	68	w	(0,5)	(0,4)	-0,3	-0,2	-0,3	-0,2
22	K.H.	65	w	(0,3)	(0,3)	-0,2	-0,1	-0,1	-0,1
23	K.P.	75	m	(0,3)	(0,3)	-0,1	-0,0	-0,0	-0,0
24	M.O.	65	m	(0,5)	(0,4)	-0,3	-0,2	-0,3	-0,2
25	M.W.	68	m	(0,5)	(0,3)	-0,3	-0,2	-0,2	-0,2
26	M.E.	63	m	(0,6)	(0,4)	-0,3	-0,2	-0,3	-0,2
27	M.M.	64	w	(0,6)	(0,4)	-0,4	-0,2	-0,3	-0,2
28	N.I.	77	w	(0,3)	(0,1)	-0,1	-0,0	-0,0	-0,0
29	P.E.	78	w	(0,1)	(0,0)	-0,0	-0,0	-0,0	-0,0
30	P.K.	76	w	(0,6)	(0,4)	-0,4	-0,3	-0,3	-0,2
31	R.C.	32	w	(0,9)	(0,7)	-0,8	-0,7	-0,7	-0,6
32	R.D.	69	w	(0,4)	(0,3)	-0,2	-0,2	-0,2	-0,1
33	S.G.	74	m	(0,3)	(0,2)	-0,1	-0,1	-0,1	-0,0
34	S.E.	66	m	(0,5)	(0,4)	-0,3	-0,2	-0,2	-0,2
35	S.F.	74	m	(0,3)	(0,2)	-0,1	-0,1	-0,0	-0,0
36	S.E.	59	w	(0,5)	(0,4)	-0,3	-0,2	-0,2	-0,2
37	S.H.	59	m	(0,5)	(0,4)	-0,3	-0,2	-0,3	-0,2
38	S.H.	74	w	(0,3)	(0,2)	-0,1	-0,1	-0,0	-0,0
39	W.E.	68	w	(0,5)	(0,4)	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3
40	W.P.	60	m	(0,5)	(0,6)	-0,3	-0,4	-0,2	-0,3

1. Mittelwert	0,38	0,24	0,19
2. N		72	72
3. x_1		72	72
4. x_r		0	0
5. $2a = 0,01 \cdot x_1 - x_r$		24-48	20-43
6. $2a = 0,01$		-	-

Tabelle V

3 x K N Ö P F E N

Zeitbedarf in Sekunden vor (Werte in Klammern) und
nach Gabe von Prodipin oral. N = 40 ambulante Patienten.

	Name	Alter	Geschl.	Leerwert		30 mg		75 mg	
				re	li	re	li	re	li
1	A.M.	79	w	(125,0)	(109,0)	-161,0	-129,0	-175,0	-134,0
2	B.A.	58	w	(56,0)	(125,0)	- 89,0	-157,0	-102,0	-193,0
3	B.A.	74	m	(105,0)	(97,0)	-145,0	-135,0	-168,0	-153,0
4	B.H.	76	w	(600,0)	(600,0)	-600,0	-600,0	-600,0	-600,0
5	D.E.	59	w	(24,0)	(13,0)	- 45,0	- 32,0	- 53,0	- 40,0
6	D.M.	56	w	(19,0)	(24,0)	- 38,0	- 51,0	- 53,0	- 62,0
7	D.H.	60	w	(39,0)	(53,0)	- 57,0	- 75,0	- 76,0	- 88,0
8	E.B.	79	m	(298,0)	(600,0)	-600,0	-600,0	-600,0	-600,0
9	F.K.	67	m	(22,0)	(33,0)	- 46,0	- 59,0	- 51,0	- 66,0
10	F.H.	62	w	(56,0)	(74,0)	- 90,0	-105,0	-102,0	-115,0
11	G.H.	75	w	(115,0)	(85,0)	-155,0	-119,0	-174,0	-130,0
12	G.K.	50	m	(32,0)	(45,0)	- 50,0	- 67,0	- 61,0	- 78,0
13	H.H.	67	m	(59,0)	(66,0)	- 81,0	-103,0	-101,0	-118,0
14	H.M.	67	w	(73,0)	(105,0)	-106,0	-146,0	-129,0	-166,0
15	H.E.	63	m	(65,0)	(53,0)	-103,0	- 81,0	-120,0	-106,0
16	H.E.	69	m	(46,0)	(38,0)	- 75,0	- 60,0	- 88,0	- 73,0
17	K.M.	59	w	(52,0)	(40,0)	- 83,0	- 71,0	-100,0	- 85,0
18	K.L.	75	w	(88,0)	(111,0)	-108,0	-147,0	-119,0	-168,0
19	K.T.	67	m	(41,0)	(51,0)	- 62,0	- 89,0	- 75,0	-101,0
20	K.E.	69	w	(250,0)	(600,0)	-355,0	-600,0	-600,0	-600,0
21	K.E.	68	w	(38,0)	(46,0)	- 61,0	- 77,0	- 65,0	- 94,0
22	K.H.	65	w	(42,0)	(50,0)	- 62,0	- 85,0	- 71,0	- 98,0
23	K.P.	75	m	(193,0)	(236,0)	-249,0	-312,0	-290,0	-600,0
24	M.O.	65	m	(89,0)	(122,0)	-122,0	-175,0	-152,0	-200,0
25	M.W.	68	m	(93,0)	(127,0)	-126,0	-160,0	-149,0	-179,0
26	M.E.	63	m	(44,0)	(73,0)	- 61,0	-101,0	- 75,0	-121,0
27	M.M.	64	w	(68,0)	(51,0)	- 98,0	- 72,0	-119,0	- 92,0
28	N.L.	77	w	(221,0)	(287,0)	-284,0	-600,0	-298,0	-600,0
29	P.E.	78	w	(480,0)	(600,0)	-600,0	-600,0	-600,0	-600,0
30	P.	76	w	(47,0)	(57,0)	- 66,0	- 74,0	- 80,0	- 94,0
31	R.C.	32	w	(27,0)	(35,0)	- 42,0	- 51,0	- 50,0	- 59,0
32	R.D.	69	w	(82,0)	(116,0)	-117,0	-157,0	-138,0	-191,0
33	S.G.	74	m	(142,0)	(204,0)	-178,0	-264,0	-203,0	-301,0
34	S.E.	66	m	(49,0)	(41,0)	- 74,0	- 57,0	- 98,0	- 73,0
35	S.F.	74	m	(178,0)	(215,0)	-239,0	-600,0	-266,0	-600,0
36	S.E.	59	w	(78,0)	(101,0)	-138,0	-174,0	-181,0	-204,0
37	S.H.	59	m	(62,0)	(71,0)	- 94,0	-107,0	-106,0	-123,0
38	S.H.	74	w	(125,0)	(103,0)	-163,0	-141,0	-189,0	-161,0
39	W.E.	68	w	(92,0)	(118,0)	-116,0	-158,0	-144,0	-192,0
40	W.P.	60	m	(71,0)	(52,0)	-105,0	- 79,0	-117,0	- 92,0

1. Mittelwert	(125,27)	135,17	149,85
2. N		71	69
3. x_1		71	69
4. x_r		0	0
5. $2a = 0,01 \cdot x_1 - x_r$		24-47	23-46
6. $2a = 0,01$		-	-

GEHPROBE

Zeitbedarf in Sekunden vor (Werte in Klammern) und
nach Gabe von Prodidipin oral. N = 40 ambulante Patienten.

	Name	Alter	Geschl.	Leerwert	30 mg	75 mg
1	A.M.	79	w	(31,0)	- 63,0	- 71,0
2	B.A.	58	w	(36,0)	- 59,0	- 79,0
3	B.A.	74	m	(51,0)	- 90,0	- 100,0
4	B.H.	76	w	(100,0)	- 146,0	- 162,0
5	D.E.	75	w	(19,0)	- 47,0	- 58,0
6	D.M.	56	w	(15,0)	- 44,0	- 61,0
7	B.H.	59	w	(28,0)	- 58,0	- 66,0
8	E.B.	79	m	(105,0)	- 151,0	- 600,0
9	F.K.	67	m	(15,0)	- 48,0	- 64,0
10	F.H.	60	w	(31,0)	- 59,0	- 70,0
11	G.H.	75	w	(25,0)	- 69,0	- 94,0
12	G.K.	50	m	(18,0)	- 57,0	- 77,0
13	H.H.	67	m	(27,0)	- 68,0	- 79,0
14	H.M.	67	w	(18,0)	- 41,0	- 50,0
15	H.E.	63	m	(22,0)	- 49,0	- 64,0
16	H.E.	69	m	(13,0)	- 43,0	- 57,0
17	K.M.	59	w	(24,0)	- 48,0	- 61,0
18	K.L.	65	w	(28,0)	- 64,0	- 84,0
19	K.F.	67	m	(14,0)	- 71,0	- 99,0
20	K.E.	69	w	(45,0)	- 77,0	- 91,0
21	K.E.	68	w	(12,0)	- 47,0	- 68,0
22	K.H.	65	w	(13,0)	- 39,0	- 57,0
23	K.P.	75	m	(39,0)	- 86,0	- 115,0
24	M.O.	65	m	(21,0)	- 58,0	- 74,0
25	M.W.	68	m	(25,0)	- 64,0	- 77,0
26	M.E.	63	m	(22,0)	- 54,0	- 73,0
27	M.M.	64	w	(36,0)	- 71,0	- 89,0
28	N.I.	77	w	(55,0)	- 139,0	- 192,0
29	P.E.	78	w	(105,0)	- 197,0	- 600,0
30	P.	76	w	(27,0)	- 67,0	- 91,0
31	R.C.	32	w	(11,0)	- 25,0	- 41,0
32	R.D.	69	w	(26,0)	- 48,0	- 68,0
33	S.G.	74	m	(32,0)	- 78,0	- 81,0
34	S.E.	66	m	(12,0)	- 38,0	- 49,0
35	S.F.	74	m	(47,0)	- 86,0	- 110,0
36	S.E.	59	w	(27,0)	- 55,0	- 67,0
37	S.H.	59	m	(19,0)	- 44,0	- 53,0
38	S.H.	74	w	(36,0)	- 83,0	- 108,0
39	W.E.	68	w	(30,0)	- 59,0	- 75,0
40	W.P.	60	m	(23,0)	- 39,0	- 53,0

1. Mittelwert	(32,08)	68,23	105,72
2. N		40	38
3. x_1		40	38
4. x_r		0	0
5. $2a = 0,01 \ x_1 - x_r$		11-29	10-28
6. $2a = 0,01$			

Tabelle VII

A U F S T E H E N u n d H I N S E T Z E N

Zeitbedarf in Sekunden vor (Werte in Klammern) und nach
Gabe von Prodipin oral. N = 40 ambulante Patienten.

	Name	Alter	Geschl.	Leerwert	30 mg	75 mg
1	A.H.	79	w	(29,0)	61,0	83,0
2	B.A.	58	w	(22,0)	39,0	52,0
3	B.A.	74	m	(26,0)	57,0	81,0
4	B.H.	76	w	(60,0)	122,0	600,0
5	D.E.	59	w	(19,0)	36,0	45,0
6	D.M.	56	w	(13,0)	30,0	39,0
7	D.H.	60	w	(24,0)	50,0	61,0
8	E.B.	79	m	(43,0)	74,0	97,0
9	F.K.	67	m	(10,0)	32,0	48,0
10	F.H.	62	w	(26,0)	49,0	66,0
11	G.H.	75	w	(22,0)	58,0	72,0
12	G.K.	50	m	(14,0)	37,0	49,0
13	H.H.	67	m	(54,0)	115,0	600,0
14	H.M.	67	w	(14,0)	39,0	49,0
15	H.E.	63	m	(15,0)	36,0	46,0
16	H.E.	69	m	(11,0)	27,0	35,0
17	K.M.	59	w	(19,0)	31,0	39,0
18	K.L.	65	w	(17,0)	42,0	63,0
19	K.F.	67	m	(13,0)	35,0	42,0
20	K.E.	69	w	(32,0)	66,0	72,0
21	K.E.	68	w	(10,0)	22,0	39,0
22	K.H.	65	w	(14,0)	28,0	42,0
23	K.P.	75	m	(55,0)	97,0	118,0
24	M.O.	65	m	(14,0)	27,0	38,0
25	M.W.	68	m	(20,0)	45,0	56,0
26	M.E.	63	m	(15,0)	33,0	41,0
27	M.M.	64	w	(38,0)	69,0	77,0
28	N.I.	77	w	(52,0)	91,0	103,0
29	P.E.	78	w	(63,0)	600,0	600,0
30	P.	76	w	(20,0)	48,0	57,0
31	R.C.	32	w	(16,0)	21,0	31,0
32	R.D.	69	w	(48,0)	69,0	93,0
33	S.G.	74	m	(59,0)	96,0	121,0
34	S.E.	66	m	(11,0)	25,0	39,0
35	S.F.	74	m	(37,0)	67,0	97,0
36	S.E.	59	w	(31,0)	45,0	51,0
37	S.H.	59	m	(26,0)	38,0	44,0
38	S.H.	74	w	(33,0)	63,0	91,0
39	W.E.	68	w	(37,0)	78,0	97,0
40	W.P.	60	m	(20,0)	34,0	48,0

1. Mittelwert	(27,55)	65,80	103,05
2. N		39	37
3. x_1		39	37
4. x_T		0	0
5. $2a = 0,01$	$x_1 - x_T$	11-28	10-27
6. $2a = 0,01$			

Tabelle VIII

TREMORMESSUNG
über einen Zeitraum von 3x5 Sekunden.

Änderung der gemessenen Frequenz und Amplitude vor
(Werte in Klammern) und nach Gabe von 30 mg Prodipin
oral. N = 40 ambulante Patienten.

	Name	Alt.	Geschl.	mV _E (mm)		Frequenz		Amplitude		Frequ.		Amplitude	
				re	li	re	li	re	li	re	li	re	li
1	A.H.	79	w	3,0	3,0	(39)	(41)	(2,14)	(1,08)	29	34	3,42	2,18
2	B.A.	58	w	3,0	3,0	(42)	(37)	(1,25)	(2,38)	32	26	2,55	4,03
3	B.A.	74	m	2,0	2,0	(44)	(35)	(0,88)	(2,06)	30	25	1,95	4,11
4	B.H.	76	w	3,0	3,0	(40)	(38)	(1,05)	(1,57)	28	25	3,67	5,82
5	D.E.	59	w	3,0	3,0	(45)	(45)	(2,23)	(1,46)	31	36	3,78	2,70
6	D.M.	56	w	12,0	3,0	(29)	(39)	(3,35)	(1,92)	24	30	5,15	3,08
7	D.H.	60	w	2,0	2,0	(36)	(40)	(2,05)	(0,76)	27	34	3,58	2,99
8	E.B.	79	m	2,0	2,0	(39)	(43)	(4,21)	(2,41)	26	33	6,02	3,85
9	F.K.	67	m	3,0	3,0	(48)	(42)	(0,81)	(1,66)	34	29	2,26	3,66
10	F.H.	62	w	2,0	2,0	(37)	(45)	(3,09)	(1,55)	31	37	4,19	2,54
11	G.H.	75	w	3,0	3,0	(46)	(41)	(1,34)	(3,19)	30	26	3,90	6,12
12	G.K.	50	m	3,0	3,0	(38)	(37)	(2,49)	(3,11)	30	26	4,38	5,75
13	H.H.	67	m	6,0	3,0	(34)	(41)	(2,77)	(1,06)	26	30	5,03	2,29
14	H.M.	67	w	2,0	2,0	(46)	(44)	(0,93)	(1,86)	34	28	2,50	3,67
15	H.E.	63	m	2,0	2,0	(38)	(42)	(2,33)	(1,21)	28	35	4,71	2,39
16	H.E.	69	m	1,5	1,5	(37)	(30)	(1,40)	(6,55)	27	25	3,45	11,04
17	K.M.	59	w	3,0	3,0	(39)	(39)	(0,65)	(2,39)	29	32	2,86	3,60
18	K.L.	65	w	3,0	3,0	(41)	(36)	(0,50)	(2,71)	29	24	2,06	5,18
19	K.F.	67	m	2,0	2,0	(42)	(35)	(1,26)	(2,83)	30	27	2,88	4,56
20	K.E.	69	w	2,0	2,0	(33)	(40)	(3,27)	(1,39)	27	30	6,75	2,97
21	K.E.	68	w	3,0	3,0	(37)	(38)	(0,89)	(2,04)	26	28	2,64	3,84
22	K.H.	65	w	3,0	3,0	(36)	(40)	(2,22)	(0,75)	25	29	5,49	3,24
23	K.P.	75	m	3,0	3,0	(45)	(47)	(0,47)	(0,41)	26	32	3,62	2,78
24	M.O.	65	m	6,0	2,0	(34)	(39)	(1,58)	(5,29)	29	31	2,90	7,24
25	M.W.	68	m	3,0	3,0	(44)	(43)	(0,69)	(0,95)	30	27	2,53	3,48
26	M.E.	63	m	2,0	2,0	(48)	(45)	(0,45)	(1,17)	30	29	2,87	4,75
27	M.M.	64	w	2,0	2,0	(50)	(46)	(0,39)	(0,96)	32	26	4,58	6,79
28	N.I.	77	w	3,0	3,0	(38)	(40)	(1,67)	(0,71)	28	31	3,65	2,08
29	P.E.	78	w	3,0	3,0	(37)	(39)	(2,13)	(1,11)	28	30	3,29	2,80
30	P.K.	76	w	1,5	1,5	(32)	(30)	(1,94)	(9,18)	28	24	3,94	13,23
31	R.C.	32	w	2,0	2,0	(52)	(52)	(0,32)	(0,27)	29	31	3,07	2,56
32	R.D.	69	w	3,0	3,0	(44)	(41)	(0,45)	(0,60)	30	27	2,39	3,20
33	S.G.	74	m	2,0	2,0	(39)	(35)	(1,74)	(2,19)	26	25	3,32	4,56
34	S.E.	66	m	2,0	2,0	(39)	(43)	(2,44)	(0,58)	25	30	5,43	2,66
35	S.F.	74	m	3,0	3,0	(33)	(32)	(1,06)	(2,96)	26	29	3,05	4,85
36	S.E.	59	w	3,0	3,0	(45)	(39)	(0,57)	(1,41)	33	30	2,14	3,10
37	S.H.	59	m	3,0	3,0	(42)	(37)	(0,50)	(2,26)	32	27	2,37	5,28
38	S.H.	74	w	3,0	3,0	(48)	(49)	(0,43)	(0,27)	29	32	4,52	2,15
39	W.E.	68	w	2,0	2,0	(46)	(43)	(0,45)	(1,01)	31	26	2,75	3,86
40	W.P.	60	m	3,0	3,0	(45)	(39)	(0,35)	(2,46)	32	25	2,06	5,65

1. Mittelwert		40,43	1,73	28,98	3,90
2. N				80	
3. x_1				80	
4. x_r				0	
5. $2a = 0,01$	$x_1 - x_r$			28-52	
6. $2a = 0,01$				-	

TREMORMESSUNG
über einen Zeitraum von 3x5 Sekunden.

Änderung der gemessenen Frequenz und Amplitude vor
(Werte in Klammern) und nach Gabe von 75 mg Prodipin
oral. N = 40 ambulante Patienten.

	Name	Alt.	Geschl.	mV _E (mm)		Frequenz		Amplitude		Frequenz		Amplitude	
				re	li	re	li	re	li	re	li	re	li
1	A.M.	79	w	3,0	3,0	(39)	(41)	(2,14)	(1,08)	27	30	3,93	2,85
2	B.A.	58	w	3,0	3,0	(42)	(37)	(1,25)	(2,38)	28	26	3,06	4,78
3	B.A.	74	m	2,0	2,0	(44)	(35)	(0,88)	(2,06)	26	24	2,49	5,12
4	B.H.	76	w	3,0	3,0	(40)	(38)	(1,05)	(1,57)	27	25	4,23	6,34
5	D.E.	59	w	3,0	3,0	(45)	(45)	(2,23)	(1,46)	28	31	4,19	3,40
6	D.M.	56	w	12,0	3,0	(29)	(39)	(3,35)	(1,92)	24	29	5,62	3,77
7	D.H.	60	w	2,0	2,0	(36)	(40)	(2,05)	(0,76)	27	30	4,01	3,54
8	E.B.	79	m	2,0	2,0	(39)	(43)	(4,21)	(2,41)	25	29	6,58	4,18
9	F.K.	67	m	3,0	3,0	(48)	(42)	(0,81)	(1,66)	31	28	3,05	4,10
10	F.H.	62	w	2,0	2,0	(37)	(45)	(3,09)	(1,55)	28	32	4,48	3,07
11	G.H.	75	w	3,0	3,0	(46)	(41)	(1,34)	(3,19)	29	25	4,43	6,72
12	G.K.	50	m	3,0	3,0	(38)	(37)	(2,49)	(3,11)	27	24	5,31	6,60
13	H.H.	67	m	6,0	3,0	(34)	(41)	(2,77)	(1,06)	26	29	5,52	3,38
14	H.M.	67	w	2,0	2,0	(46)	(44)	(0,93)	(1,86)	29	26	2,96	4,26
15	H.E.	63	m	2,0	2,0	(38)	(42)	(2,33)	(1,21)	25	29	5,33	2,74
16	H.E.	69	m	1,5	1,5	(37)	(30)	(1,40)	(6,55)	27	24	3,94	11,88
17	K.M.	59	w	3,0	3,0	(39)	(39)	(0,65)	(2,39)	26	30	3,25	4,12
18	K.L.	65	w	3,0	3,0	(41)	(36)	(0,50)	(2,71)	28	24	2,50	5,59
19	K.F.	67	m	2,0	2,0	(42)	(35)	(1,26)	(2,83)	30	26	3,26	5,10
20	K.E.	69	w	2,0	2,0	(33)	(40)	(3,27)	(1,39)	25	28	7,40	3,22
21	K.E.	68	w	3,0	3,0	(37)	(33)	(0,89)	(2,04)	24	27	3,15	4,35
22	K.H.	65	w	3,0	3,0	(36)	(40)	(2,22)	(0,75)	25	29	6,04	3,61
23	K.P.	75	m	3,0	3,0	(45)	(47)	(0,47)	(0,41)	26	30	4,05	3,13
24	M.O.	65	m	6,0	2,0	(34)	(39)	(1,58)	(5,29)	26	30	3,27	7,74
25	M.W.	68	m	3,0	3,0	(44)	(43)	(0,69)	(0,95)	29	27	2,94	3,79
26	M.E.	63	m	2,0	2,0	(48)	(45)	(0,45)	(1,17)	28	25	3,25	5,18
27	M.M.	64	w	2,0	2,0	(50)	(46)	(0,39)	(0,96)	31	26	4,95	7,26
28	N.I.	77	w	3,0	3,0	(38)	(40)	(1,62)	(0,71)	27	30	4,05	2,45
29	P.E.	78	w	3,0	3,0	(37)	(39)	(2,13)	(1,11)	28	30	3,61	3,20
30	P.K.	76	w	1,5	1,5	(32)	(30)	(1,94)	(9,18)	26	24	4,39	13,77
31	R.C.	32	w	2,0	2,0	(52)	(52)	(0,32)	(0,27)	27	30	3,57	3,01
32	R.D.	69	w	3,0	3,0	(44)	(41)	(0,45)	(0,60)	28	25	2,76	3,69
33	S.G.	74	m	2,0	2,0	(39)	(35)	(1,74)	(2,19)	25	25	3,88	5,03
34	S.E.	66	m	2,0	2,0	(39)	(43)	(2,44)	(0,58)	25	28	5,85	3,11
35	S.F.	74	m	3,0	3,0	(33)	(32)	(1,06)	(2,96)	26	29	3,39	5,25
36	S.E.	59	w	3,0	3,0	(45)	(39)	(0,57)	(1,41)	30	28	2,60	3,49
37	S.H.	59	m	3,0	3,0	(42)	(37)	(0,50)	(2,26)	30	27	2,62	5,86
38	S.H.	74	w	3,0	3,0	(46)	(49)	(0,43)	(0,27)	26	30	4,99	2,57
39	W.E.	68	w	2,0	2,0	(46)	(43)	(0,45)	(1,01)	31	26	3,12	4,35
40	W.P.	60	m	3,0	3,0	(45)	(39)	(0,35)	(2,46)	30	24	2,54	6,22

1. Mittelwert

40,43

1,73

27,38

4,39

2. N

80

3. x_1

80

4. x_r

0

5. $2a = 0,01 \ x_1 - x_r$

28-52

6. $2a = 0,01$

-

Tabelle IX

Atemwerte ohne orale Prodipin-Behandlung in ltr. gemessen bei 40 ambulant getesteten Patienten.

	Name	Alter	Geschl.	VC	FEV ₁	FEV ₁ /VC%	AP	VT	AMV
1	A.M.	79	w	(4,39)	(3,45)	(78,58)	(18)	(0,57)	(10,26)
2	B.A.	58	w	(4,26)	(3,10)	(72,76)	(14)	(0,64)	(8,96)
3	B.A.	74	m	(3,74)	(2,65)	(70,85)	(20)	(0,39)	(7,80)
4	B.H.	76	w	(3,58)	(2,48)	(69,27)	(21)	(0,40)	(8,00)
5	D.E.	59	w	(4,36)	(3,54)	(81,19)	(16)	(0,53)	(8,48)
6	D.M.	56	w	(4,65)	(3,81)	(81,93)	(14)	(0,62)	(8,68)
7	D.H.	60	w	(4,82)	(3,69)	(76,55)	(19)	(0,45)	(8,55)
8	E.B.	79	m	(3,97)	(2,60)	(65,49)	(24)	(0,39)	(7,36)
9	F.K.	67	m	(4,52)	(3,45)	(76,32)	(20)	(0,52)	(10,40)
10	F.H.	62	w	(4,74)	(3,52)	(74,26)	(16)	(0,61)	(9,76)
11	G.H.	75	w	(3,17)	(2,41)	(76,02)	(19)	(0,57)	(10,83)
12	G.K.	50	m	(4,42)	(3,62)	(81,90)	(15)	(0,55)	(8,25)
13	H.H.	67	m	(4,04)	(3,05)	(75,49)	(18)	(0,48)	(8,64)
14	H.M.	67	w	(3,15)	(2,25)	(71,42)	(19)	(0,62)	(11,78)
15	H.E.	63	m	(3,78)	(2,86)	(75,66)	(19)	(0,68)	(12,92)
16	H.E.	69	m	(4,17)	(3,36)	(80,57)	(18)	(0,59)	(10,62)
17	K.M.	59	w	(3,25)	(2,49)	(76,61)	(14)	(0,66)	(9,24)
18	K.L.	65	w	(3,57)	(2,84)	(79,55)	(13)	(0,61)	(7,93)
19	K.F.	67	m	(4,27)	(3,57)	(83,60)	(15)	(0,64)	(9,60)
20	K.E.	69	w	(3,94)	(2,78)	(70,55)	(18)	(0,47)	(8,46)
21	K.E.	68	w	(4,19)	(3,31)	(78,99)	(17)	(0,56)	(9,52)
22	K.H.	65	w	(3,65)	(2,84)	(77,80)	(16)	(0,49)	(7,84)
23	K.P.	75	m	(3,82)	(2,69)	(70,41)	(19)	(0,67)	(10,72)
24	M.O.	65	m	(4,36)	(3,55)	(81,42)	(16)	(0,60)	(9,60)
25	M.W.	68	m	(4,27)	(3,40)	(79,62)	(15)	(0,57)	(8,55)
26	M.E.	63	m	(4,39)	(3,64)	(82,91)	(14)	(0,52)	(7,28)
27	M.M.	64	w	(3,63)	(2,88)	(79,33)	(15)	(0,68)	(10,20)
28	N.I.	77	w	(3,11)	(2,05)	(65,91)	(22)	(0,34)	(7,48)
29	P.E.	78	w	(3,07)	(2,19)	(71,33)	(18)	(0,60)	(10,80)
30	P.	76	w	(3,23)	(2,36)	(73,06)	(19)	(0,33)	(6,27)
31	R.C.	32	w	(3,95)	(3,77)	(85,31)	(15)	(0,56)	(8,40)
32	R.D.	69	w	(3,78)	(3,02)	(79,89)	(14)	(0,63)	(8,82)
33	S.G.	74	m	(3,25)	(2,34)	(72,00)	(19)	(0,76)	(14,44)
34	S.E.	66	m	(4,29)	(3,48)	(81,11)	(13)	(0,69)	(8,97)
35	S.F.	74	m	(3,66)	(2,91)	(79,50)	(22)	(0,56)	(12,32)
36	S.E.	59	w	(3,87)	(2,97)	(77,44)	(19)	(0,63)	(11,97)
37	S.H.	59	m	(4,29)	(3,44)	(80,18)	(16)	(0,56)	(8,96)
38	S.H.	74	w	(2,43)	(1,75)	(72,01)	(24)	(0,71)	(17,04)
39	W.E.	68	w	(4,02)	(3,21)	(79,85)	(18)	(0,67)	(12,06)
40	W.P.	60	m	(4,26)	(3,48)	(81,69)	(15)	(0,53)	(7,95)

1. Mittelwert	3,93	3,03	77,45	17,4	0,57	9,97
2. N	40	40	40	40	40	40
3. x_1	0	0	0	0	0	0
4. x_r	0	0	0	0	0	0
5. $2a = 0,01 \cdot x_1 - x_r$	11-29	11-29	11-29	11-29	11-29	11-29
6. $2a = 0,01$	0	0	0	0	0	0

Tabelle X

Änderung der Atemfunktion (in ltr. gemessen) nach Gabe
von Prodipin 30 mg oral bei 40 ambulant getesteten Patienten.

	Name	Alter	Geschl.	VC	FEV ₁	FEV ₁ /VC%	AF	VT	AMV
1	A.H.	79	w	3,86	2,65	68,65	23	0,39	8,97
2	B.A.	58	w	3,91	2,47	63,17	17	0,46	7,82
3	B.A.	74	m	3,28	1,98	60,36	20	0,31	6,20
4	B.H.	76	w	2,75	1,67	60,72	21	0,37	7,77
5	D.E.	59	w	4,01	2,98	74,31	20	0,41	8,20
6	D.M.	56	w	3,87	2,34	62,79	14	0,53	7,42
7	D.H.	60	w	4,13	3,00	72,62	19	0,43	8,17
8	E.B.	79	m	2,75	1,54	56,00	24	0,32	7,68
9	F.K.	67	m	3,69	2,24	60,70	20	0,44	8,80
10	F.H.	62	w	4,16	2,90	69,71	18	0,45	8,10
11	G.H.	75	w	2,48	1,57	63,30	19	0,40	7,60
12	G.K.	50	m	4,13	2,95	71,42	15	0,49	6,86
13	H.H.	67	m	3,58	2,44	68,15	19	0,39	7,41
14	H.M.	67	w	2,96	1,87	63,17	19	0,51	9,69
15	H.E.	63	m	3,25	2,15	66,15	22	0,47	10,34
16	H.E.	69	m	3,64	2,38	65,38	18	0,42	7,56
17	K.M.	59	w	2,76	1,93	69,92	17	0,53	9,01
18	K.L.	65	w	2,98	2,00	67,11	15	0,48	7,22
19	K.F.	67	m	3,55	2,51	70,70	15	0,51	7,65
20	K.E.	69	w	3,36	2,35	69,94	19	0,40	8,00
21	K.E.	68	w	3,67	2,60	70,84	17	0,49	8,33
22	K.H.	65	w	2,86	1,78	62,23	18	0,33	5,94
23	K.P.	75	m	2,94	1,61	54,76	19	0,55	10,45
24	M.O.	65	m	3,62	2,71	74,86	18	0,47	8,46
25	M.W.	68	m	3,76	2,39	63,56	15	0,51	7,65
26	M.E.	63	m	3,65	2,48	67,94	16	0,39	6,24
27	M.M.	64	w	2,96	2,25	75,50	17	0,52	8,84
28	N.I.	77	w	2,54	1,36	54,33	23	0,31	7,13
29	P.E.	78	w	2,49	1,48	59,43	18	0,47	8,46
30	P.K.	76	w	2,79	1,53	54,83	19	0,30	5,70
31	R.C.	32	w	3,51	2,56	72,93	18	0,41	7,38
32	R.D.	69	w	3,11	2,05	65,91	16	0,46	8,46
33	S.G.	74	m	2,60	1,54	59,23	23	0,51	11,73
34	S.E.	66	m	3,57	2,34	65,54	16	0,49	7,84
35	S.F.	74	m	2,82	1,69	59,92	22	0,41	9,02
36	S.E.	59	w	3,19	2,19	68,65	21	0,48	10,08
37	S.H.	59	m	3,75	2,67	71,20	17	0,50	8,50
38	S.H.	74	w	1,96	1,25	63,77	24	0,57	13,68
39	W.E.	68	w	3,47	2,65	70,85	21	0,49	10,39
40	W.P.	60	m	3,69	2,68	72,62	18	0,41	7,56
1.	Mittelwerte			3,30	2,19	65,83	18,75	0,45	8,31
2.	N			40	40	40	40	40	40
3.	x_1			40	40	40	40	40	40
4.	x_T			0	0	0	0	0	0
2a = 0,01	$x_1 - x_T$			11-29	11-29	11-29	11-29	11-29	11-29
2a = 0,01				-	-	-	-	-	-

Tabelle XI

Änderung der Atemfunktion (in ltr. gemessen) nach Gabe
von Prodiopin 75 mg oral bei 40 ambulant getesteten Patienten.

	Name	Alter	Geschl.	VC	FEV ₁	FEV ₁ /VC%	AT	VT	AMV
1	A.M.	79	w	2,17	1,13	52,07	25	0,27	6,75
2	B.A.	58	w	2,65	1,45	54,71	24	0,23	5,52
3	B.A.	74	m	1,94	0,92	47,42	28	0,20	5,60
4	B.H.	76	w	1,73	0,81	46,82	30	0,25	7,50
5	D.E.	59	w	2,89	1,37	47,40	25	0,29	7,30
6	D.M.	56	w	2,97	1,64	55,21	20	0,25	5,00
7	D.H.	60	w	2,78	1,40	50,35	23	0,30	6,90
8	E.B.	79	m	1,45	0,61	42,06	28	0,22	6,16
9	F.K.	67	m	2,36	1,19	50,42	26	0,26	7,00
10	F.H.	62	w	2,81	1,50	53,38	23	0,24	5,50
11	G.H.	75	w	1,30	0,65	50,00	29	0,19	5,50
12	G.K.	50	m	2,76	1,68	60,86	21	0,28	5,90
13	H.H.	67	m	2,14	1,22	57,00	26	0,22	5,70
14	H.M.	67	w	2,05	0,87	42,43	25	0,30	7,50
15	H.E.	63	m	2,23	1,05	47,10	23	0,27	6,21
16	H.E.	69	m	2,58	1,28	49,61	25	0,20	5,00
17	K.M.	59	w	1,93	0,84	43,52	22	0,31	6,80
18	K.L.	65	w	2,00	1,10	55,00	23	0,24	5,52
19	K.F.	67	m	2,50	1,32	52,80	24	0,27	6,50
20	K.E.	69	w	2,19	1,19	54,33	26	0,22	5,72
21	K.E.	68	w	2,64	1,30	49,24	22	0,28	6,16
22	K.H.	65	w	1,87	0,98	52,40	25	0,18	4,50
23	K.P.	75	m	1,72	0,71	41,27	31	0,25	7,75
24	M.O.	65	m	2,49	1,34	53,81	27	0,24	6,48
25	M.W.	68	m	2,61	1,21	46,36	22	0,27	5,94
26	M.E.	63	m	2,48	1,29	48,40	25	0,20	5,00
27	M.M.	64	w	2,09	1,09	52,20	21	0,31	6,51
28	N.I.	77	w	1,54	0,56	36,40	31	0,18	5,90
29	P.E.	78	w	1,30	0,50	38,50	29	0,21	6,10
30	P.K.	76	w	1,81	0,61	33,70	26	0,17	4,42
31	R.C.	32	w	2,73	1,52	55,67	24	0,25	6,00
32	R.D.	69	w	2,18	1,05	48,20	25	0,26	6,50
33	S.G.	74	m	1,74	0,76	43,70	28	0,25	7,00
34	S.E.	66	m	2,56	1,20	46,90	23	0,23	5,30
35	S.F.	74	m	1,51	0,70	46,40	30	0,23	6,90
36	S.E.	59	w	2,00	1,08	54,00	26	0,30	7,80
37	S.H.	59	m	2,70	1,35	50,00	23	0,31	7,13
38	S.H.	74	w	1,13	0,54	47,80	30	0,25	7,50
39	W.E.	68	w	2,25	1,19	52,90	26	0,29	7,54
40	W.P.	60	m	1,63	0,90	55,20	22	0,25	5,50

1.	Mittelwerte	2,16	1,08	49,14	25,3	0,24	6,24
2.	N	40	40	40	40	40	40
3.	x ₁	40	40	40	40	40	40
4.	x _r	0	0	0	0	0	0
5.	2a = 0,01 x ₁ -x _r	11-29	11-29	11-29	11-29	11-29	11-29
6.	2a = 0,01	-	-	-	-	-	-

gebundene Xil

W A S S E R S P R I T Z F L A S C H E

Zeitbedarf in Sekunden vor (Werte in Klammern) und nach i.V.-Gabe von 20 mg Prodipin. N = 10 stationäre Patienten.

			Messungen											
			Leerwert		1.		2.		3.		4.		5.	
Name	Alter	Geschl.	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li
1 A.A.	59	m	(105)	(249)	97	223	85	204	74	186	57	135	50	122
2 B.F.	72	w	(-)	(-)	-	-	-	-	396	-	358	401	311	389
3 H.E.	54	w	(-)	(276)	-	243	428	209	425	188	372	170	315	151
4 K.A.	67	w	(235)	(-)	202	-	180	315	174	265	158	227	98	168
5 K.W.	52	m	(-)	(283)	-	271	-	257	-	230	-	200	-	185
6 L.F.	53	w	(-)	(227)	-	214	302	176	260	149	235	123	195	110
7 N.K.	71	m	(118)	(259)	105	233	92	217	85	204	78	191	61	175
8 P.A.	71	m	(-)	(-)	-	-	-	-	300	-	264	328	244	310
9 R.W.	63	m	(-)	(66)	146	42	74	33	41	26	35	18	21	16
10 W.M.	69	w	(148)	(231)	144	215	122	196	108	172	99	155	81	148
Mittelwerte			(368,26)		333,42		278,42		235,78		192,31		167,89	
N					12		15		17		19		19	
x_1					0		0		0		0		0	
x_r					12		15		17		19		19	
2a = 0,01 $x_1 - x_r$					1-11		2-13		2-15		3-16		3-16	
2a = 0,01					+		+		+		+		+	

T R I N K E N

Zeitbedarf in Sekunden vor (Werte in Klammern)
und nach Gabe von 20 mg i.V. Prodipin.
N = 10 stationäre Patienten.

				M e s s u n g e n										
				Leerwert 1.		2.		3.		4.		5.		
Name	Alter	Geschl.		re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	
1	A.A.	59	m	(6)	(8)	5	8	5	7	4	5	3	4	
2	B.F.	72	w	(-)	(-)	-	-	-	-	25	37	16	30	
3	H.E.	54	w	(9)	(6)	7	4	6	4	5	3	5	2	
4	K.A.	67	w	(10)	(14)	8	13	7	11	5	8	4	7	
5	K.W.	52	m	(-)	(7)	-	6	-	6	-	4	-	3	
6	L.F.	53	w	(13)	(8)	10	5	9	5	6	4	5	3	
7	N.K.	71	m	(9)	(11)	7	8	6	8	5	7	4	5	
8	P.A.	71	m	(-)	(-)	-	-	22	30	16	23	11	17	
9	R.W.	63	m	(21)	(5)	12	4	9	3	5	2	3	2	
10	W.M.	69	w	(7)	(10)	5	8	4	7	3	5	2	4	
1.	Mittelwerte			(133,89)		132,10		40,94		9,05		6,84		5,05
2.	N					15		18		19		19		19
3.	x_1					0		0		0		0		0
4.	x_r					15		18		19		19		19
5.	$2a = 0,01 \ x_1 - x_r$					2-13		3-15		3-16		3-16		3-16
6.	$2a = 0,01$					+		+		+		+		+

Tabelle XIV

S T R E I C H H Ö L Z E R

Zeitbedarf in Sekunden vor (Werte in Klammern)
und nach i.V.Gabe von 20 mg Prodipin.
N = 10 stationäre Patienten.

		Messungen											
		Leerwert		1.		2.		3.		4.		5.	
Name	Alt.Geschl.	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li
1. A.A.	59 m	(51)	(78)	44	63	40	55	34	46	29	41	21	30
2. B.F.	72 w	(00)	(00)	00	00	189	00	163	212	152	200	115	158
3. H.E.	54 w	(193)	(125)	176	90	143	62	105	50	81	46	60	37
4. K.A.	67 w	(166)	(00)	114	229	96	175	63	132	49	102	42	81
5. K.W.	52 m	(00)	(48)	00	42	00	33	00	26	00	22	00	19
6. L.F.	53 w	(109)	(57)	98	45	77	39	64	30	51	27	50	23
7. N.K.	71 m	(49)	(61)	36	50	29	41	24	35	20	31	18	26
8. P.A.	71 m	(00)	(00)	307	00	256	338	197	314	181	259	131	205
9. R.W.	63 m	(135)	(161)	105	128	82	113	55	88	37	60	26	42
10. W.M.	69 w	(83)	(136)	59	112	45	91	42	73	35	51	29	47

1. Mittelwert	(234,31)	184,10	131,78	92,26	77,55	61,05
2. N		16	18	19	19	19
3. x_1		0	0	0	0	0
4. x_r		16	18	19	19	19
5. $2a = 0,01 \ x_1 - x_r$		2-14	3-15	3-16	3-16	3-16
6. $2a = 0,01$		+	+	+	+	+

			Messungen											
			Leerwert		1.		2.		3.		4.			
Name	Alter	Geschl.	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li		
1. A.A.	59	m	(0,2)	(0,1)	0,3	0,2	0,3	0,2	0,4	0,3	0,5	0,4		
2. B.F.	72	w	(0,1)	(0,0)	0,1	0,0	0,2	0,0	0,3	0,1	0,3	0,1		
3. H.E.	54	w	(0,0)	(0,2)	0,1	0,3	0,2	0,4	0,3	0,5	0,4	0,6		
4. K.A.	67	w	(0,2)	(0,0)	0,3	0,1	0,3	0,2	0,4	0,3	0,5	0,3		
5. K.W.	52	m	(0,0)	(0,2)	0,0	0,2	0,0	0,3	0,0	0,4	0,0	0,5		
6. L.F.	53	w	(0,1)	(0,2)	0,2	0,3	0,2	0,4	0,3	0,4	0,4	0,5		
7. N.K.	71	m	(0,2)	(0,1)	0,3	0,2	0,4	0,2	0,4	0,3	0,5	0,3		
8. P.A.	71	m	(0,1)	(0,0)	0,2	0,0	0,2	0,1	0,3	0,1	0,3	0,1		
9. R.W.	63	m	(0,1)	(0,2)	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6		
10. W.M.	69	w	(0,2)	(0,1)	0,3	0,1	0,3	0,2	0,4	0,3	0,5	0,3		
1. Mittelwert			(0,12)		0,18		0,26		0,34		0,40			
2. N					17		18		19		19			
3. x_1					0		0		0		0			
4. x_r					17		18		19		19			
5. $2a = 0,01 \quad x_1 - x_r$					2-15		3-15		3-16		3-16			
6. $2a = 0,01$					+		+		+		+			

3 x A U F K N Ö P F E N

Zeitbedarf der Wertverbesserung der benötigten
Zeit in Sekunden vor (Werte in Klammern) und
nach i.V.-Gabe von 20 mg Prodipin.
N = 10 stationäre Patienten.

				M e s s u n g e n							
				1.		2.		3.		4.	
Name	Alter	Geschl.	Leerwert	re	li	re	li	re	li	re	li
1 A.A.	59	m	(65) (147)	53	131	39	106	25	83	19	55
2 B.F.	72	w	(-) (-)	-	-	459	-	408	510	352	469
3 H.E.	54	w	(270) (181)	242	155	215	110	186	91	143	67
4 K.A.	67	w	(214) (-)	189	345	137	278	67	24	61	196
5 K.W.	52	m	(-) (498)	-	475	-	423	-	377	-	355
6 L.F.	53	w	(155) (88)	126	74	98	49	80	42	65	33
7 N.K.	71	m	(49) (163)	42	158	29	139	24	131	15	122
8 P.A.	71	m	(-) (-)	511	-	477	-	395	489	381	475
9 R.W.	63	m	(196) (215)	141	195	98	103	73	97	58	92
10 W.M.	69	w	(109) (227)	86	201	61	187	52	139	46	113
1. Mittelwert			293,52	259,15	221,47	183,31	160,73				
2. N				16	17	19	19				
3. x_1				0	0	0	0				
4. x_r				16	17	19	19				
5. $2a = 0,01 \ x_1 - x_r$				2-14	2-15	3-16	3-16				
6. $2a = 0,01$				+	+	+	+				

Tabelle XVII

G E H P R O B E

Zeitbedarf in Sekunden vor (Werte in Klammern)
und nach i.V.Gabe von 20 mg Propidin.
N=10 stationäre Patienten.

	Name	Alt.	Geschl.	Leerwert	M e s s u n g e n				
					1.	2.	3.	4.	5.
1	A.A.	59	m	(56)	41	35	28	21	16
2	B.F.	72	w	(00)	00	00	285	279	253
3	H.E.	54	w	(95)	74	61	54	47	39
4	K.A.	67	w	(189)	158	122	101	88	57
5	K.W.	52	m	(38)	29	25	22	20	17
6	L.F.	53	w	(42)	34	29	20	18	15
7	N.K.	71	m	(50)	39	30	24	19	15
8	P.A.	71	m	(00)	00	00	312	300	263
9	R.W.	63	m	(00)	160	89	38	24	18
10	W.M.	69	w	(63)	50	42	27	21	21
1.	Mittelwert			(233,30)	178,50	163,30	91,10	83,70	71,40
2.	N				8	8	10	10	10
3.	x_1				0	0	0	0	0
4.	x_r				8	8	10	10	10
5.	$2a = 0,01 \quad x_1 - x_r$				0-8	0-8	0-10	0-10	0-10
6.	$2a = 0,01$				+	+	+	+	+

A U F S T E H E N u n d H I N S E T Z E N

Zeitbedarf in Sekunden vor (Werte in Klammern) und nach
i.V. Gabe von 20 mg Prodipin. N = 10 stationäre Patienten.

	Name	Alt.	Geschl.	Leerwert	M e s s u n g e n				
					1.	2.	3.	4.	5.
1	A.A.	59	m	(45)	38	28	23	18	15
2	B.F.	72	w	(00)	00	255	226	211	180
3	H.E.	54	w	(122)	106	77	61	47	35
4	K.A.	67	w	(156)	140	132	85	59	44
5	K.W.	52	m	(41)	33	26	20	19	15
6	L.F.	53	w	(34)	27	20	16	16	13
7	N.K.	71	m	(21)	25	23	17	15	15
8	P.A.	71	m	(00)	00	231	208	193	149
9	R.W.	63	m	(00)	96	55	30	19	13
10	W.M.	69	w	(105)	92	70	53	40	38

1. Mittelwert	(232,40)	175,70	91,70	73,90	63,70	51,70
2. N		8	10	10	10	10
3. x_1		0	0	0	0	0
4. x_r		8	10	10	10	10
5. $2a = 0,01 \quad x_1 - x_r$		0-8	0-10	0-10	0-10	0-10
6. $2a = 0,01$		+	+	+	+	+

Tabelle XIX

T R E M O R M E S S U N G

Änderung der Amplitude und Frequenz nach Gabe von 20 mg
Prodipin täglich -intravenös- bei 10 stationär geteste-
ten Patienten. (Die Werte in Klammern ohne Prodipin).

	Name	Alter	Geschl.	mV _E (mm)		Frequenz		Amplitude		Frequenz		Amplitude	
				re	li	re	li	re	li	re	li	re	li
1	A.A.	59	m	3,0	3,0	(29)	(32)	(2,18)	(1,37)	32	36	2,05	1,19
2	B.F.	72	w	1,5	1,5	(27)	(33)	(10,94)	(5,03)	27	38	11,47	4,61
3	H.E.	54	w	2,2	2,2	(26)	(39)	(1,23)	(0,87)	32	42	1,06	0,54
4	K.A.	67	w	3,0	3,0	(33)	(36)	(2,14)	(1,03)	35	39	1,78	0,20
5	K.W.	52	m	-	3,0	--	(24)	-	(1,51)	--	26	-	1,47
6	L.F.	53	w	2,2	2,2	(23)	(42)	(3,97)	(1,07)	27	40	4,28	1,93
7	N.K.	71	m	2,0	2,0	(25)	(35)	(12,75)	(10,69)	26	36	9,46	4,05
8	P.A.	71	m	3,0	3,0	(33)	(32)	(2,11)	(3,48)	35	35	2,00	3,06
9	R.W.	63	m	2,2	2,2	(22)	(43)	(3,77)	(1,00)	44	48	1,64	0,37
10	W.M.	69	w	1,5	1,5	(30)	(39)	(9,15)	(1,44)	30	39	8,77	1,22

Mittelwerte

N	31,53	4,05	34,95	3,32
x_1	19	19	19	19
x_T	0	0	0	0
$2a = 0,01 \ x_1 - x_T$	19	19	19	19
$2a = 0,01$	3-16	3-16	3-16	3-16
	+	+	+	+

T R E M O R M E S S U N G

Änderung der Amplitude und Frequenz nach Gabe von 20 mg
 Propidin täglich -intravenös- bei 10 stationär geteste-
 ten Patienten. (Die Werte in Klammern ohne Propidin).

	Name	Alter	Geschl.	mV _E (mm)		Frequenz		Amplitude		Frequenz		Amplitude	
				re	li	re	li	re	li	re	li	re	li
1	A.A.	59	m	3,0	3,0	(29)	(32)	(2,18)	(1,37)	33	36	2,05	0,93
2	B.F.	72	w	1,5	1,5	(27)	(33)	(10,94)	(5,03)	30	38	9,83	0,70
3	H.E.	54	w	2,2	2,2	(26)	(39)	(1,23)	(0,87)	36	42	0,91	0,46
4	K.A.	67	w	3,0	3,0	(33)	(26)	(2,14)	(1,03)	36	39	1,15	0,78
5	K.W.	52	m	-	3,0	--)	(24)	(-)	(1,51)	--	30	-	1,35
6	L.F.	53	w	2,2	2,2	(23)	(42)	(3,97)	(1,07)	27	44	4,10	0,65
7	N.K.	71	m	2,0	2,0	(25)	(35)	(12,75)	(10,69)	34	42	6,12	3,81
8	P.A.	71	m	3,0	3,0	(33)	(32)	(2,11)	(3,48)	38	35	1,49	2,27
9	R.V.	63	m	2,2	2,2	(22)	(43)	(3,77)	(1,00)	46	52	0,70	0,28
10	W.M.	69	w	1,5	1,5	(30)	(39)	(9,15)	(1,44)	33	43	6,92	0,55

Mittelwerte

N	31,53	4,05	35,44	2,46
x_1	19	19	19	19
x_T				
$2a = 0,01 x_1 - x_T$				
$2a = 0,01$				

Tabelle XVI

T R E M O R M E S S U N G

Änderung der Amplitude und Frequenz nach Gabe von 20 mg
Prodiopin täglich -intravenös- bei 10 stationär getestete-
ten Patienten. (Die Werte in Klammern ohne Prodiopin).

	Name	Alter	Geschl.	mV _E (mm)		Frequenz		Amplitude		Frequenz		Amplitude	
				re	li	re	li	re	li	re	li	re	li
1	A.A.	59	m	3,0	3,0	(29)	(32)	(2,18)	(1,37)	28	34	2,45	1,21
2	P.F.	72	w	1,5	1,5	(27)	(33)	(10,94)	(5,03)	22	30	13,65	8,15
3	H.E.	54	w	2,2	2,2	(26)	(39)	(1,23)	(0,87)	29	39	1,33	1,1
4	K.A.	67	w	3,0	3,0	(33)	(36)	(2,14)	(1,03)	30	32	2,43	1,1
5	K.W.	52	m	0,0	3,0	(00)	(24)	(0,0)	(1,51)	00	42	0,0	0,3
6	L.F.	53	w	2,2	2,2	(23)	(42)	(3,97)	(1,07)	21	36	4,28	1,55
7	N.K.	71	m	2,0	2,0	(25)	(35)	(12,75)	(10,69)	34	38	7,03	4,19
8	P.A.	71	m	3,0	3,0	(33)	(32)	(2,11)	(3,48)	38	40	1,22	1,30
9	R.W.	63	m	2,2	2,2	(22)	(43)	(3,77)	(1,00)	48	54	0,57	0,23
10	W.M.	69	w	1,5	1,5	(30)	(39)	(9,15)	(1,44)	34	46	6,72	0,75

Mittelwerte

N 31,53
19

4,05
19

37,83
19

3,29
19

x_I

7

x_T

12

$2a = 0,01 \ x_I - x_T$

12

3 - 16

3-16

$2a = 0,01$

-

-

Tabelle XXII

T R E M O R M E S S U N G

Änderung der Amplitude und Frequenz nach Gabe von 20 mg
Prodipin täglich -intravenös- bei 10 stationär getestete-
ten Patienten. (Die Werte in Klammern ohne Prodipin).

	Name	Alter	Geschl.	mV _E (mm)		Frequenz		Amplitude		Frequenz		Amplitude	
				re	li	re	li	re	li	re	li	re	li
1	A.A.	59	m	3,0	3,0	(29)	(32)	(2,18)	(1,37)	36	40	1,73	1,73
2	B.F.	72	w	1,5	1,5	(27)	(33)	(10,94)	(5,03)	34	39	10,48	6,35
3	H.E.	54	w	2,2	2,2	(26)	(39)	(1,23)	(0,87)	38	44	1,07	0,84
4	K.A.	67	w	3,0	3,0	(33)	(36)	(2,14)	(1,03)	35	40	1,69	1,12
5	K.W.	52	m	0,0	3,0	(00)	(24)	(0,00)	(1,51)	00	44	0,0	0,55
6	L.F.	53	w	2,2	2,2	(23)	(42)	(3,97)	(1,07)	32	40	3,65	1,33
7	N.K.	71	m	2,0	2,0	(25)	(35)	(12,75)	(10,69)	39	44	6,48	2,32
8	P.A.	71	m	3,0	3,0	(33)	(32)	(2,11)	(3,48)	40	40	1,08	1,43
9	R.W.	63	m	2,2	2,2	(22)	(43)	(3,77)	(1,00)	48	54	0,54	0,31
10	W.M.	69	w	1,5	1,5	(30)	(39)	(9,15)	(1,44)	42	46	6,13	0,33

Mittelwerte

N 31,53 4,05 40,66 2,34

x_I 19 19 19 19

x_r 0 19 3-16 0

2a = 0,01 x_I-x_r +

2a = 0,01

Atemwerte in ltr. gemessen vor Behandlung mit
Prodipin -intravenös- bei 10 stationär getesteten
Patienten.

	Name	Alter	Geschl.	VC	FEV ₁	FEV ₁ /VC%	AF	VT	AMV
1	A.A.	59	m	(2,19)	(1,03)	(47,03)	(29)	(0,27)	(7,83)
2	B.F.	72	w	(1,26)	(0,48)	(38,69)	(32)	(0,15)	(4,80)
3	H.E.	54	w	(1,15)	(0,50)	(43,48)	(25)	(0,24)	(6,01)
4	K.A.	67	w	(1,43)	(0,67)	(46,85)	(21)	(0,34)	(7,14)
5	K.W.	52	m	(2,37)	(1,12)	(47,26)	(26)	(0,32)	(8,32)
6	L.F.	53	w	(3,04)	(1,38)	(45,40)	(29)	(0,25)	(7,25)
7	N.K.	71	m	(2,51)	(1,27)	(50,59)	(24)	(0,36)	(8,64)
8	P.A.	71	m	(0,92)	(0,35)	(38,04)	(33)	(0,15)	(4,95)
9	R.W.	63	m	(1,87)	(0,56)	(29,83)	(24)	(0,38)	(9,12)
10	W.M.	69	w	(1,69)	(0,60)	(35,50)	(30)	(0,14)	(4,20)

Mittelwerte				1,84	0,80	44,53	27,3	0,16	6,23
-------------	--	--	--	------	------	-------	------	------	------

Tabelle XXIV

Änderung der Atemfunktion nach intravenöser Gabe von
Prodipin bei 10 stationär getesteten Patienten (in ltr. ge-
messen).

	Name	Alter	Geschl.	VC	FEV ₁	FEV ₁ /VC%	AF	VT	AMV
1	A.A.	59	m	2,87	1,48	51,57	29	0,30	8,70
2	B.F.	72	w	1,65	0,71	43,03	34	0,15	5,10
3	H.E.	54	w	1,74	0,83	47,70	25	0,27	6,75
4	K.A.	67	w	2,09	1,12	53,59	19	0,38	7,22
5	K.W.	52	m	2,83	1,57	55,48	25	0,36	9,00
6	L.F.	53	w	3,55	1,88	52,96	29	0,31	8,99
7	N.K.	71	m	2,96	1,62	54,73	22	0,58	12,76
8	P.A.	71	m	0,80	0,30	37,50	33	0,17	5,61
9	R.W.	63	m	2,15	1,27	59,07	22	0,61	13,42
10	W.M.	69	w	1,81	0,85	46,96	30	0,18	5,40

1. Mittelwerte	2,11	1,16	50,23	26,8	0,33	8,30
2. N	10	10	10	10	10	10
3. x_1	0	0	0	0	0	0
4. x_r	10	10	10	10	10	10
5. $2a = 0,01 \quad x_1 - x_r$	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10
6. $2a = 0,01$	+	+	+	+	+	+

Tabelle XXV

Änderung der Atemfunktion nach intravenöser Gabe von
Prodipin bei 10 stationär getesteten Patienten (in ltr. ge-
messen).

	Name	Alter	Geschl.	VC	FEV ₁	FEV ₁ /VC%	AT	VT	AMV
1	A.A.	59	m	3,09	1,90	61,49	31	0,36	11,16
2	B.F.	72	w	1,77	0,82	46,33	30	0,28	8,40
3	H.E.	54	w	2,23	1,20	53,81	25	0,32	8,00
4	K.A.	67	w	2,65	1,59	60,00	16	0,56	8,96
5	K.W.	52	m	3,26	1,98	60,74	22	0,49	10,78
6	L.F.	53	w	3,82	2,24	58,64	30	0,42	12,60
7	N.K.	71	m	3,11	2,00	64,31	22	0,61	13,42
8	P.A.	71	m	1,14	0,60	52,63	28	0,26	7,28
9	R.W.	63	m	2,57	1,78	69,26	21	0,75	15,75
10	W.M.	69	w	2,35	1,38	58,72	26	0,33	8,58

1. Mittelwerte	2,60	1,55	58,59	25,1	0,44	10,50
2. N	10	10	10	10	10	10
3. x_1	0	0	0	0	0	0
4. x_r	10	10	10	10	10	10
5. $2a = 0,01 \quad x_1 - x_r$	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10
6. $2a = 0,01$	+	+	+	+	+	+

Tabelle XVI

Änderung der Atemfunktion nach intravenöser Gabe von
Prodipin bei 10 stationär getesteten Patienten (in ltr. ge-
messen).

	Name	Alter	Geschl.	VC	FEV ₁	FEV ₁ /VC%	AF	VT	AMV
1	A.A.	59	m	3,29	2,25	68,39	27	0,52	14,04
2	B.F.	72	w	2,13	1,12	52,58	29	0,34	9,86
3	H.E.	54	w	2,54	1,68	66,19	23	0,46	10,58
4	K.A.	67	w	2,96	1,97	66,55	16	0,76	12,16
5	K.W.	52	m	3,51	2,25	64,10	22	0,61	13,42
6	L.F.	53	w	4,07	2,51	61,67	25	0,57	14,25
7	N.K.	71	m	3,68	2,73	74,18	19	0,80	15,58
8	P.A.	71	m	1,45	0,92	63,45	28	0,33	9,24
9	R.W.	63	m	3,12	2,39	76,60	20	0,83	16,60
10	W.M.	69	w	2,71	1,84	67,90	21	0,52	10,92

1. Mittelwerte	2,95	1,97	66,16	23	0,57	12,67
2. N	10	10	10	10	10	10
3. $\bar{x}_1$	0	0	0	0	0	0
4. $\bar{x}_T$	10	10	10	10	10	10
2a = 0,01 $\bar{x}_1 - \bar{x}_T$	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10
2a = 0,01	+	+	+	+	+	+

Tabelle XVIII

Änderung der Atemfunktion nach intravenöser Gabe von
Prodipin bei 10 stationär getesteten Patienten (in ltr. ge-
messen).

	Name	Alter	Geschl.	VC	FEV ₁	FEV ₁ /VC%	AF	VT	AMV
1	A.A.	59	m	3,56	2,53	71,07	25	0,67	16,75
2	B.F.	72	w	2,48	1,63	65,73	29	0,42	12,18
3	H.E.	54	w	2,95	2,31	78,31	23	0,58	13,34
4	K.A.	67	w	3,18	2,38	74,84	15	0,85	12,75
5	K.W.	52	m	3,84	2,76	71,88	19	0,81	15,39
6	L.F.	53	w	4,20	2,95	70,24	25	0,61	15,25
7	N.K.	71	m	4,32	3,45	79,86	19	0,90	17,10
8	P.A.	71	m	2,19	1,63	74,43	23	0,57	13,11
9	R.W.	63	m	3,55	3,14	79,49	18	0,95	17,10
10	W.M.	69	w	2,90	2,08	71,72	21	0,63	13,23

1. Mittelwerte		3,32	2,49	73,76	21,7	0,70	14,62
2. N		10	10	10	10	10	10
3. x_1		0	0	0	0	0	0
4. x_T		10	10	10	10	10	10
5. $2a = 0,01 \quad x_1 - x_T$	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10
6. $2a = 0,01$	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle ANV 11

Änderung der Atemfunktion nach intravenöser Gabe von
Prodipin bei 10 stationär getesteten Patienten (in ltr. ge-
messen).

	Name	Alter	Geschl.	VC	FEV ₁	FEV ₁ /VC%	AF	VT	ANV
1	A.A.	59	m	3,97	3,12	78,59	25	0,59	17,25
2	B.F.	72	w	2,61	1,84	70,50	25	0,58	14,50
3	H.E.	54	w	3,29	2,64	80,24	20	0,72	14,40
4	K.A.	67	w	3,34	2,51	75,15	15	0,89	13,35
5	K.W.	52	m	4,13	3,19	77,24	19	0,85	16,15
6	L.F.	53	w	4,39	3,27	74,49	20	0,80	16,00
7	N.K.	71	m	4,10	3,50	85,37	19	0,95	18,05
8	P.A.	71	m	2,33	1,82	78,11	23	0,64	14,72
9	R.W.	63	m	3,87	3,34	86,30	18	0,98	17,64
10	W.M.	69	w	3,12	2,37	75,96	18	0,79	14,22

1. Mittelwerte	3,52	2,76	78,19	20,2	0,79	15,63
2. N	10	10	10	10	10	10
3. x_1	0	0	0	0	0	0
4. x_r	10	10	10	10	10	10
5. $2a = 0,01 \cdot x_1 - x_r$	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10
6. $2a = 0,01$	+	+	+	+	+	+

AUSWERTUNG DES SCHRIFT-UND ZEICHENTESTS. MITTELWERTE.

N = 40

	Schrift und Zahlen		Abnahme der Buchstaben-Größe	Einhalten der Linie	Gesamtbild	Geometrische Zeichen	
	Buchstabengröße	Flüssige Schrift				Linien- führung	Größe im Ver- hältnis z. Vorlage
30 m	3,8 (2,9)	4,4 (3,3)	2,3 (1,1)	4,2 (2,7)	5,1 (4,5)	4,3 (3,0)	4,8 (3,5)
75 m	4,5 (2,9)	5,2 (3,3)	3,1 (1,1)	5,1 (2,7)	5,5 (5,0)	5,1 (3,0)	5,6 (3,5)

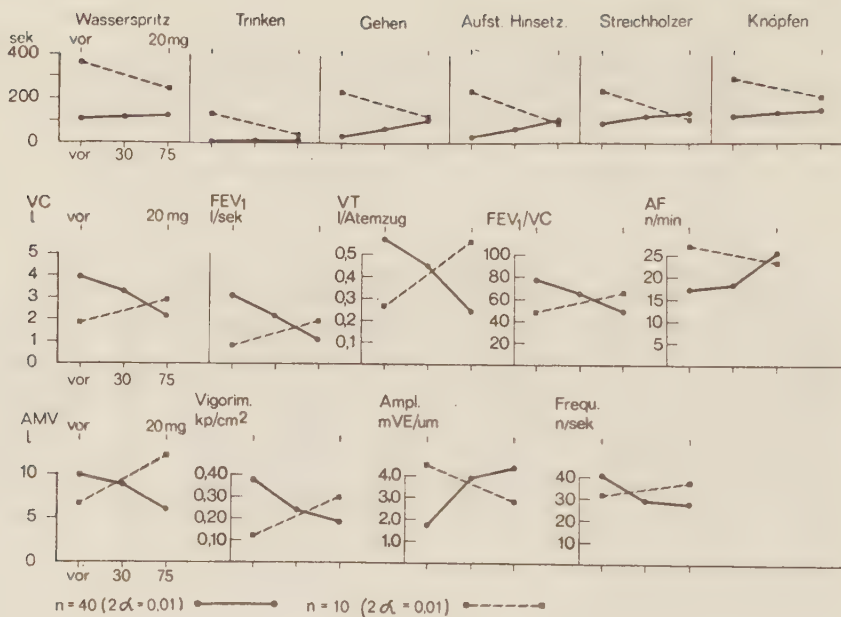
30 m Ergebnisse aller 40 ambulanten Patienten vor (Werte in Klammern) und nach Gabe von 30 mg Prodipin, oral.

75 m Ergebnisse aller 40 ambulanten Patienten vor (Werte in Klammern) und nach Gabe von 75 mg Prodipin, oral.

Tabelle XXIXb

30 m	5,2 (6,0)	6,0 (6,0)	5,8 (6,0)	5,1 (5,8)	5,2 (6,0)	5,0 (5,5)	5,7 (6,0)
75 m	5,5 (6,0)	5,9 (6,0)	5,2 (6,0)	4,8 (5,8)	5,6 (6,0)	4,8 (5,5)	5,4 (6,0)
30 m	5,1 (6,0)	5,6 (6,0)	4,9 (6,0)	4,1 (5,8)	5,5 (6,0)	4,0 (5,5)	5,0 (6,0)
75 m	4,0 (6,0)	4,7 (6,0)	4,2 (6,0)	3,7 (5,8)	4,9 (6,0)	3,6 (5,5)	4,5 (6,0)
30 m	3,1 (6,0)	3,3 (6,0)	3,0 (6,0)	2,9 (5,8)	3,5 (6,0)	2,8 (5,5)	3,1 (6,0)

Gesamtergebnisse aller 10 stationären Patienten vor (Werte in Klammern) und nach Gabe von 20 mg intravenösem Prodipin täglich. (5 x ausgewertet)



In der Abb. 1 sind alle Ergebnisse der durchgeführten Leistungsprüfungen nach oraler ($N=40$) und parenteraler ($N=10$) Prodipin-Gabe graphisch im Vergleich dargestellt.

Es zeigt sich einheitlich eine Besserung parenteral, oral eine Minderung der Leistung bei der Geschicklichkeit, der groben Kraft, der gezielten Bewegung, des Gehvermögens und der Koordination, ebenso des Respirationsvermögens.

Entsprechend kommt es zu einer Verminderung der Tremoramplitude und Frequenzerhöhung (parenteral) und zu einer Amplitudenerhöhung und Frequenzerniedrigung bei oraler Prodipin-Gabe.

DISKUSSION

Anhand der besprochenen Ergebnisse sollen die eingangs gestellten Fragen beantwortet werden. Mit der vorliegenden Untersuchung wurde die Wirkung von Prodipin in seiner oralen an 40 ambulanten und in seiner intravenösen Applikationsform an 10 stationären Patienten getestet.

Die erstmals von BIRKMAYER 1973 beschriebene Prodipinwirkung nach parenteraler Gabe zeigte eine eindeutige Durchbrechung des chronischen off-Effektes. Birkmayer hatte 24 Parkinson-Patienten, die bereits länger als 10 Jahre an seiner Klinik mit L-Dopa behandelt wurden, zusätzlich mit täglich 10 - 20 mg Prodipin i. V. therapiert. Die disability score, die vor der Prodipinbehandlung zwischen 80 und 90 lag (100 = völlige Bewegungsunfähigkeit), sank nach einer Woche um 20 - 30 Punkte. Birkmayer beschreibt weiterhin eine ausgezeichnete Prodipin-Wirkung nach parenteraler Gabe in 2 Fällen, die zuvor noch keine Antiparkinson-Therapie erhalten hatten. Hier gelang es, die disability von 60 auf 20 zu senken. Dieses Ergebnis zeigt, auch wenn es nur bei einer kleinen Zahl gewonnen wurde, eine zusätzliche oder von anderen Parkinsonmedikamenten abweichende Wirkung des Prodipins.

In einer Zusammenfassung der Elena-Klinik in Kassel vom 21.3.1974 zeigte Prodipin nach intravenöser Applikation bei ausschließlich an Tremor leidenden Patienten einen guten Anti-Tremoreffekt, dagegen hatte die Gabe von 3 x 50 mg Prodipin täglich oral bei der gleichen Patientengruppe keine Tremorwirkung.

Weitere Erfahrungen mit der peroralen Anwendung von Prodipin beschrieb GÄNGELBERGER 1974. 10 ambulant getestete Patienten zeigten hierbei keine Verbesserung ihrer Symptomatik. Diese bisher vorliegenden Ergebnisse lassen sich durch unsere erstmals systematisch durchgeführten Untersuchungen bestätigen. 40 ambulant getestete Patienten wurden durch uns systematisch auf die orale Gabe von Prodipin nach langsamem Absetzen der bisherigen Parkinsontherapie umgestellt. Die Prodipin-Dosis wurde bis über 75 mg täglich gesteigert. In allen untersuchten Bereichen konnten wir jedoch keinerlei Verbesserungen der Symptome Akinese, Rigor und Tremor nachweisen. Im Gegenteil, nach fortschreitender Zeit wurden auch bei Steigerung der Dosis alle Symptome schlechter. Die Verschlechterung der objektiv getesteten Ergebnisse trotz steigender Prodipin-Dosis zeigt die Unwirksamkeit des Prodipin, wobei nach Absetzen der bisherigen Parkinson-Medikamente deren anfänglich noch bestehende leichte Depot-Wirkung zu berücksichtigen ist. Wegen fehlender Wirkung der oralen Prodipin-Gabe mußten 18 Patienten aus der Testung herausgenommen werden und wieder auf die alte Medikation eingestellt werden. Auch die anderen, weniger schweren Parkinsonkranken, berichteten ohne Ausnahme über eine subjektive Verschlechterung der Symptomatik. Objektiv konnten nur schlechtere Ergebnisse der speziell für Parkinsonstörungen entwickelten Kontrollen aufgezeichnet werden. Subjektiv kam es neben der Zunahme der Parkinsonsymptomatik zur Übelkeit, Magendarmsensationen, Schwindel, Reduktion der geistigen Präsenz und des Verhaltens, teilweise traten auch psychotische Bilder auf. Diese Erscheinungen müssen dem oralen Prodipin zugeschoben werden. Sie bestanden vorher (und auch nach dem Absetzen) nicht, waren

auch wesentlich stärker und zum Teil andersgeartet als bei den manchmal bei der anticholinergen bzw. Dopamintherapie beobachteten Störungen.

Im Gegensatz zu den negativen Ergebnissen der oralen Medikation erhielten wir in Übereinstimmung mit den bisher veröffentlichten Erfahrungsberichten ebenfalls eine gute Wirkung von Prodipin bei parenteraler Applikation. Die 10 stationär aufgenommenen Kranken hatten sogar alle einen besonders schweren beidseitigen Parkinson und eine ausgeprägte Akinese. Hier imponierte bereits nach einer einmaligen Gabe von 10 mg Prodipin i.V.; mehr noch nach der wiederholten Instillation, eine deutliche Zunahme der Beweglichkeit, der Geschicklichkeit, der Koordination und der groben Kraft. Tremor und Lungenfunktion näherten sich den Normalwerten, das psychische und vegetative Gesamtbild besserte sich (s. Tabellen und Schaubilder). Die unterschiedliche Ansprechbarkeit spricht für eine fehlende Resorptionsfähigkeit über den Magen-Darm-Trakt bei oraler Gabe. Ob eine andere galenische Zubereitung bessere Ergebnisse zeigt oder ob Prodipin aufgrund seiner Molekularstruktur grundsätzlich nicht oral resorbierbar ist, muß offenbleiben. Daß Prodipin die Blut-Hirnschranke passiert, muß man durch den Rückgang der extrapyramidal-motorischen Symptomatik bei der parenteralen Applikation annehmen.

Über den Wirkungsmechanismus fehlen bisher genauere Untersuchungen; Birkmayer glaubt an eine Sensibilisierung der dopaminergen Rezeptoren. Dies würde dem Wirkungsmechanismus von Amphetamin (UMBACH u. TZAVELLAS 1965, UMBACH u. WOYWODE 1965) und Amantadin (SCHWAB, UMBACH u. OPPEL 1973) entsprechen, die chemische Struktur ist jedoch völlig different. Nimmt man diesen Wirkungsmechanismus an, so wird eine zusätzliche Wirkung bei bestehender

L-Dopa-Therapie (BIRKMAYER) verständlich.

Weitere Untersuchungen sollen die Frage der Wirksamkeit von Prodipin auf Tremor und Akinese klären. Möglicherweise könnte sich intravenös Prodipin in der Kombinationstherapie wegen seiner Tremorwirkung als günstig erweisen.

Die elektroenzephalographischen Kontrollen blieben sowohl bei den oralen als auch bei den parenteral behandelten Patienten unverändert. Insbesondere ließ sich eine möglicherweise erwartete Beschleunigung der Grundfrequenz nicht feststellen. UMBACH u. TZAVELLAS 1965 hatten nach Amphetamingabe eine Beschleunigung der Grundfrequenz im EEG beobachtet.

Die Tests und Untersuchungen zur Objektivierung extrapyramidal-motorischer Bewegungsstörungen im intraindividuellen Vergleich wurden in der Methode und Ausführung an OPPEL (1973) angelehnt. Schon BAUMANN (1964) konnte bei ähnlichen Bewegungstesten einen Gewöhnungseffekt, der außerhalb der normalen Streubreite lag, ausschließen.

Bezüglich der Atmung erscheint die Spirometrie bei den teilweise doch stark behinderten Parkinson-Patienten die Methode der Wahl zu sein. Weitergehende pulmonologische Untersuchungen, etwa in Form der Ganzkörperplethysmographie waren nicht durchführbar.

Die Beeinflussung des Tremors bei der I.V.Gabe von Prodipin ist im Zusammenhang mit der Wirkungstheorie über die Sensibilisierung der dopaminergen Rezeptoren überraschend, galt doch bisher die Tremorbeeinflussung über das dopaminerge System als fraglich. Wir konnten eine Ver-

minderung der mittleren Tremoramplitude um 1,20 mV bei einer Erhöhung der Frequenz um 1/Sek. feststellen. Diese Tremorreduktion war eindeutig als Prodipinwirkung objektivierbar, nach Wirkungsverlust trat prompt eine Tremorverstärkung ein. Die in der Elena-Klinik (VOELLER u. ULM) erhobenen Ergebnisse bei Tremorpatienten konnten durch uns bestätigt werden.

Nach unseren Untersuchungen ist also eine orale Gabe von Prodipin nicht vertretbar, da ohne Ausnahme keine Prodipinwirkung bei 40 in der Form getesteten Patienten eintrat. Die parenterale Gabe jedoch führt zu signifikanten Besserungen der Beweglichkeit, der Geschicklichkeit, der Koordination und der groben Kraft. Respirationsvermögen, Tremor- und Schreibstörungen nähern sich physiologischen Werten. Die parenterale Applikation ist in der ambulanten Betreuung Parkinsonkranker nicht durchführbar. Bezüglich der Tremorwirkung in Korrelation zum Wirkungsort bzw. zum Wirkungsmechanismus bedarf es weitergehender Untersuchungen.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Unsere Untersuchungen hatten das Ziel, die Wirkung von Prodipin in oraler und parenteraler Form an Hand von Einzelkriterien objektiv darzulegen. Hierzu bedienten wir uns einer Reihe von Tests, die eine Aussage über eine Verschlechterung bzw. Verbesserung der durch die Parkinsonsymptomatik bedingten Einschränkung des Bewegungsablaufes, der Geschicklichkeit, der groben Kraft, des Gehvermögens und der Koordination, sowie über die Schreibstörungen geben. Weiter untersuchten wir an Hand der volumographisch gemessenen Veränderungen der Atemgrößen VC, FEV₁, FEV₁/VC%, AF, VT und AMV die Wirkung auf die vorbestehende auf Muskelschwäche bzw. -härtete zurückzuführende Einschränkung der Atmung. Die Wirkung auf den Tremor ermittelten wir objektiv an Hand der Amplitudengröße und Frequenz von ausgewerteten Kurven, die von einem Gerät aufgezeichnet wurden, das über das Kristallprinzip die mechanischen Tremorbewegungen in elektrische Schwingungen umsetzt. Außerdem wurde an jedem Testtag ein EEG geschrieben.
2. Insgesamt wurden 50 Patienten klinisch getestet, davon waren 40 Patienten in ambulanter Behandlung und 10 Patienten in stationärer Behandlung. Alle 50 Patienten waren vorher mit verschiedenen Anti-Parkinson-Mitteln behandelt worden. Die Symptomatik Akinese, Rigor und Tremor war bei den meist beidseitig ausgeprägten Parkinson-Syndromen unterschiedlich stark, die schlechtesten Fälle wurden intravenös behandelt. Bei beiden Patientengruppen gilt die Untersuchung nach Absetzen anderer Anti-Parkinson-Mittel als Ausgangswert (= Leerwert). Diesem Ausgangswert wurden die Ergebnisse der Tests und Untersuchungen nach Gabe von Prodipin in

oralen und parenteralen Form gegenüber gestellt. Die Tests wurden bei den 40 ambulanten Patienten nach Gabe einer einmaligen Versuchsdosis von Prodipin 3 x 1 Tablette zu 10 mg, bei den 10 stationären Kranken nach 20 mg i.V. durchgeführt. Das erlaubt uns einmal einen Vergleich der oralen Wirkung zu der parenteralen Wirkung des Prodipins, zum anderen eine Aussage über die Sofortwirkung von Prodipin. Die Tests und Untersuchungen wurden unter gleichen äußeren Bedingungen durchgeführt.

3. Von allen 40 ambulant getesteten Patienten wurde eine Versuchsdosis von 3 x 1 Tablette zu je 10 mg Prodipin täglich stets nach einer Mahlzeit eingenommen. Eine Sofortwirkung nach einmaliger Versuchsdosis blieb aus. Auch nach mehrtägiger oraler Gabe von 3 x 10 mg hat sich das Krankheitsbild aller 40 ambulanten Patienten verschlechtert. Wir stellten die Patienten auf eine höhere Dosis von 3 x 25 mg Prodipin täglich ein. Auch bei dieser Dosierung blieb der Effekt aus. Das Krankheitsbild verschlechterte sich in starkem Maße weiter, davon betroffen waren alle klassischen Krankheitssymptome wie Akinese, Rigor und Tremor.
- 3.1. Geschicklichkeit und Koordination, grobe Kraft, Gehvermögen, intendierte Bewegung verschlechterten sich nach oraler Gabe von Prodipin. Am deutlichsten zeigte sich dieses bei Leistungen, die gleichzeitig Kraft und Geschwindigkeit erfordern; Ausdrücken der Wasserspritzflasche z.B. erforderten im Mittel statt 104,31, 178,28 Sekunden und Drücken des Vigorimeters statt 0,38 nur noch 0,19 Kp/cm². Ebenso verschlechterten sich eindrücklich die Verrichtungen, die Geschicklichkeit und Geschwindigkeit erfordern. Das Austrinken eines Glases verschlechterte sich von 4,99 auf 7,31 Sekunden. Das

Knöpfen von 125,27 auf 149,85 Sekunden. Die Gehzeit stieg von 32,08 auf 105,72 Sekunden. Aufstehen und Hinsetzen verschlechterte sich von 27,55 auf 103,05 Sekunden. Die von Parkinsonkranken besonders schwierige Einordnung von Streichhölzern erhöhte sich von 96,51 auf 134,57 Sekunden. Alle diese Ergebnisse sind statistisch gesichert.

Das Respirationsvermögen, vor allem die aktive Muskelarbeit der Atemmuskulatur, war bei allen 40 Prodipin-Patienten deutlich verschlechtert. Die Verschlechterungsquote lag für die VC um 1,77 l, für die FEV₁ um 1,95 l pro Sekunde. Die FEV₁/VC zeigte eine Verschlechterung von 29,31%. Das AMV verminderte sich um 3,73 l bei gleichzeitiger zunehmender AF um 7,90 in der Minute, was einer Abnahme des Atemzugvolumens um 0,33 l entspricht.

- 3.3. Bei allen 40 oralen Patienten ergab sich eine Verschlechterung des Tremors, die Amplitudenzunahme betrug im Mittel 2,66 mV und die Frequenzabnahme 2,6/sec.
- 3.4. Eine Beschleunigung der Grundfrequenz im Hirnstrombild war in keinem Fall nachweisbar.
- 3.5. Schrift und Zeichnen verschlechterten sich unter der oralen Therapie mit Prodipin. Hinsichtlich aller Kriterien der Beurteilung um etwa 2 Zähler gegenüber den Ausgangswerten.
- 3.6. An Nebenwirkungen beobachteten wir bei den 40 Patienten mit oralem Prodipin Verwirrheitszustände, Desorientiertheit, Teilnahmslosigkeit und Kritiklosigkeit. Diese Erscheinungen waren vorher nicht zu beobachten. Häufig klagten die Patienten über Schlaflosigkeit, "Schüttelfröste", Angstzustände, Schreckhaftigkeit, Appetitlosigkeit und Gliederschmerzen. Wir stellten sie deshalb wieder auf die ursprüngliche Parkinsonmedikation zurück.

4. 10 Kranke zeigten eine so starke, unbehandelte bzw. insuffizient eingestellte Parkinsonerkrankung, daß wir sie stationär aufnehmen mußten. Sie erhielten täglich eine Versuchsdosis von 2×10 mg Prodipin i.V., die jeweils in 500 ml 5%-iger Glukoselösung verabreicht wurden. Die Wirkung zeigte sich unterschiedlich rasch. Bei einem Teil der Patienten trat die Besserung praktisch sofort ein, bei dem anderen kam es zu einer langsam einsetzenden Besserung.
- 4.1. Geschicklichkeit, grobe Kraft, gezielte Bewegung, Gehvermögen und Koordination werden durch 20 mg i.V. Prodipin täglich gebessert. Deutlich gesteigert sind vor allem die Leistungen, die gleichzeitig Kraft und Geschwindigkeit erfordern. Das Ausdrücken der Wasserspritzflasche sank von 368,26 Sek. auf 167,89 Sek., das Drücken des Vigorimeters stieg von $0,12 \text{ kp/cm}^2$ auf $0,40 \text{ kp/cm}^2$. Auch Verrichtungen, die Geschicklichkeit und Geschwindigkeit erfordern, hierzu gehören das Austrinken, besserten sich von 133,89 Sek. auf 95,10 Sek. und das Knöpfen - hier waren statt 293,52 Sek. nur noch 160,73 Sek. erforderlich - zeigen eine eindrucksvolle Leistungssteigerung. Das Gehen sank von 233,30 Sek. auf 71,40 Sek, ebenso ist das Aufstehen und Hinsetzen von 232,40 auf 51,70 Sekunden besser geworden. Auch die mit besonderer Schwierigkeit durchzuführende Einordnung von Streichhölzern besserte sich von 234,31 Sek. auf 61,05 Sekunden. Alle diese Ergebnisse sind statistisch signifikant.
- 4.2. Das Respirationsvermögen (Atemfunktion), d.h. die aktive Muskelarbeit der Atmungsmuskulatur wurde mit 20 mg i.V. Prodipin deutlich gesteigert. Das zeigt sich an einem signifikanten Anstieg gegenüber den Ausgangswerten der VC um 1,06 l, die FEV_1 besserte sich um 1,18 l/Sekunde. Die FEV_1/VC zeigte eine Besserung von

20,85%. Das ANV steigerte sich um 6,11 l/Minute, was eine Zunahme des Atemzugvolumens um 0,30 l entspricht. Die AF verringerte (=verbesserte) sich um 3 Atemzüge/Minute.

- 4.3. Der Tremor näherte sich dem physiologischen, höherfrequenten Tremor von 31,53/Sek. auf 34,95 Sek. Die Verkleinerung der Tremoramplitude von 4,05 mV vor der i.V. Gabe von Prodipin auf 3,32 mV bedeutet eine Besserung um 0,73 mV bei Erhöhung der Frequenz.
- 4.4. Eine Beschleunigung der Grundfrequenz im Hirnstrombild war nicht nachweisbar.
- 4.5. Schrift und Zeichnen bessern sich unter der Therapie mit 20 mg i.V. Prodipin täglich hinsichtlich aller Kriterien der Schriftbeurteilung um etwa 3 Zähler gegenüber den Ausgangswerten.
- 4.6. Als einzige auffällige Nebenwirkung beobachteten wir bei allen 10 stationär getesteten Patienten ein mäßiges Schwitzen. Im Gegensatz zur per oralen Therapie von Prodipin war bei diesen Patienten die psychische Aufhellung, die Antriebssteigerung und vermehrtes Interesse an ihrer Umwelt deutlich gebessert.
5. Abschliessend stellen wir fest, daß aufgrund der hier aufgeführten bzw. durchgeführten objektiven Kriterien wie der subjektiven Erscheinungen die alleinige orale Prodipinmedikation zur Parkinsontherapie ungeeignet und auch zur zusätzlichen Gabe nicht empfehlenswert ist. Die intravenöse Therapie hingegen hat für die Dauer der Zufuhr einen guten bis sehr guten Anti-Parkinson-Effekt ohne Nebenwirkungen.

LITERATURVERZEICHNIS

BARBEAU, A.

Preliminary observations on abnormal catecholamine metabolism in basal ganglia diseases.

Neurology 10 (1960) 446-451

BARBEAU, A., G.F. MURPHY, T.L. SOURKES

Excretion of dopamine in disease of basal ganglia.

Science 133 (1961) 1707-1708

BARBEAU, A., T.L. SOURKES, G.F. MURPHY

Les catecholamines dans la maladie de Parkinson.

Symposium Proceedings: Monamines and the Nervous

System. Geneve, 1-2 Septembre 1961. Ed. J. de

Ajuriaguerra, Masson & Cie. (1962) 247-262

BARBEAU, A., L. GILIO-JOFFROY

Treatment of Parkinson's disease with L-Dopa and

Ro 4-4602. (Abstract) Proceedings, 4th Ca. Congress

Neurological Sciences, Montreal, June 21th 1969

BARBEAU, A., L. GILIO-JOFFROY

Eight years of experience with L-Dopa therapy in

Parkinson's disease. Neurology 19 (1969) 284

BARBEAU, A., M. MARS, M. BOTEZ, M. JOUBERT

Levodopa combined with peripheral decarboxylase inhibition in Parkinson's disease.

Publ.in C.M.A. Journal 106, June 10 1972, 1169-1174

BARTELS, H., u.a.

Lungenfunktionsprüfungen, Springer Berlin (1957)

BAUMANN, D.

Der L-Dioxyphenylalanin-(L-Dopa) Effekt auf Parkinson-Patienten vor und nach dem stereotaktischen Hirneingriff. Insug. Diss. Freiburg (1964)

BERNHEIMER, H., W. BIRKMAYER, O. HORNYKIEWICZ
Verhalten der Monaminoxidase im Gehirn des Menschen
nach Therapie mit Monaminoxidase-Hemmern.
Wien, Klin. Wschr. 74 (1962) 558-559

BERNHEIMER, H., W. BIRKMAYER, O. HORNYKIEWICZ
Zur Biochemie des Parkinson-Syndrom des Menschen.
Einfluß der Monaminoxidase-Hemmer-Therapie auf die
Konzentration des Dopamins, Noradrenalins und 5-
Hydroxytryptamins im Gehirn.
Klin. Wschr. 41 (1963) 465-469

BIRKMAYER, W.

Experimentelle Befunde und neue Aspekte bei extrapiramidalen Erkrankungen.
Wien. Zschr. Nervenheilkunde 23 (1966) 128-139

BIRKMAYER, W.

Experimentelle Erkenntnisse über die Kombinationsbehandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa und einem Decarboxylase-Hemmer (RO 4-4602).
Wien, Klin. Wschr. 81 (1969) 677

BIRKMAYER, W.

Clinical effects of L-Dopa plus RO 4-4602. In:
André Barbeau, Pletscher H., McDowell et., L-
Dopa and Parkinsonism. F.A. Davis Co. Philadelphia,
(1970) Pa. 53-54

BIRKMAYER, W.

Pharmako-Therapie der extrapyramidalen Syndrome.
Deutsch-Französische Neurologentagung. Vom 8.-10.
Oktober 1970, München.

BIRKMAYER, E., O. HORNYKIEWICZ

Weitere experimentelle Untersuchungen über L-Dopa
beim Parkinson-Syndrom und Reserpin-Parkinsonismus.
Arch. Psychiat.Zschr. Ges.Neurol. 206 (1964) 367-381

BIRKMAYER, W.

Vorläufiger Erfahrungsbericht über Prodipin (BY 101)
an die Firma Byk-Gulden (1973) (noch nicht veröffent-
licht)

BIRKMAYER, W., O.HORNYKIEWICZ

Der L-Dopa-Effekt beim Parkinson-Syndrom des Menschen.
Zur Pathogenese und Behandlung der Parkinson-Akinese.
Arch. Psych. und Neur., 203 (1962) 560

BIRKMAYER, W., O. HORNYKIEWICZ

Der L-Dopa-Effekt bei der Parkinson-Akinese.
Wien. Klin. Wschr. 73 (1961) 787

ELASCHKO, H.

The specific action of L-Dopa decarboxylase.

J. Physiol. London, 95 (1939) 50

ELASCHKO, H., T. Chrusciel

The decarboxylation of amino acids related to tyrosine and their awakening action in reserpine-treated mice.

J- Physiol. London 151 (1960) 272

ELASCHKO, H., D. Richter, H. Schlossmann

Dopadecarboxylase. Biochem. J., 31 (1937) 2187

BOSTROEM, A.

Der amyostatische Symptomen-Komplex.

Berlin: Springer-Verlag (1922)

BUCHTHAL, F.

Elektromyographic study of the muscles of the upper arm and shoulder during walking in patients with parkinsons disease.

Neurology 10 (1965) 1096-1102

BUCY, P.C., P.J. CASE: Tremor:

Physiological mecanism and abolition by surgical means.

Arch. Neurol. Psychiat. (Chik.) 41 (1939) 721

BYK GULDEN

Pharmazentika, Klinische Forschung, über Prodiopin
Konstanz im März 1973

CARLSSON, A., M. LINDQUIST, M. MAGNUSSON
3,4 Dihydroxyphenylalanine und 5-Hydroxytrypto-
phan as Reserpin Antagonists. *Nature* 180 (1957)
1200

CARLSSON, A., M. LINDQUIST, M. MAGNUSSON, B. WALDECK
On the presence of 3-Hydroxytryptamine in brain.
Science, 127 (1958) 471

CARLSSON, A., E. ROSENGREN, A. BERTLER and J. NILSSON
Effect of reserpine on the metabolism of catechol
aminés. In: *Psychotropic Drugs. Proc. Intern. Symposi-
um on Psychotropic Drugs, Milan 1957*, S. Garattini
and V. Ghetti ed. Amsterdam: Elsevier (1957) 606

COMROE, J. H.
Physiologie der Atmung. F. K. Schattauer, Stuttgart
(1968)

DESMEDT, J., DESMEDT, J. E., P. J. DELWAIDE
*Physiopathologie des tremblements et organisation
fonctionnelle de la motricité*. *Acta neurol. belg.*
67 (1967) 239-297

DOSHAY, L. J.,
Parkinsons disease: Symptoms and drug therapy. Adis-
cussion. In: *Parkinsons disease*. A. Barbeau et al.
New York: Grune-Stratton (1965) 52-58

EHRLINGER, H., O.HOENYKIEWICZ

Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxyteramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des EPS.

Klin. Wschr., 38 (1960) 1236-1239

ERBSLÖH, F.

Atrophisierende Prozesse des EPMS in der Differenzialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder von G.Bodechtel.

3. Auflage, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1974)
612-623

GANGELBERGER, J.

Kurzbericht über die bisherigen Erfahrungen mit peroraler Verabreichung von Prodipin an Byk Gulden 1974 (noch nicht veröffentlicht)

HASSLER, R.

Zur Pathologie der Paralysis agitans und des postenzephalitischen Parkinsonismus.

J. Psycholog. u.Neur. 48 (1938) 367

HASSLER, R.

Extraperiminal-motorische Syndrome und Erkrankungen.
In: Hb. Inn. Med. Vol. V, ed. by G. V. Bergmann,
W. Frey, H. Schwegk, Jung, R. Springer, Berlin,
Göttingen, Heidelberg (1953)

HESS, W.R.

Das Zwischenhirn. Syndrome, Lokalisationen, Funktionen, 2. Auflage. Schwabe, Basel (1954)

HOLZ, P.

Dopadecarboxylase. Naturwissenschaften 27 (1939) 724

HOLZ, P., E.WESTERMANN

Über die Dopadecarboxylase und Histidindecaboxylase
des Nervengewebes.

Naunyn-Schmiedebergs Archi.exp.phat.pharmak. 200 (1956)
538

HOLZBAUER, M., M. VOGT

Depression by reserpine of the Noradrenaline concentra-
tion in the hypothalamus of the cat.

J. Neurochem., 1 (1956) 8

HORNYKIEWICZ, O.

Dopamin (3-Hydroxytryptamin) in ZNS und seine Beziehungen
zum Parkinson-Syndrom beim Menschen.

Dt.med.Wschr. 36 (1962) 1807

HORNYKIEWICZ, O.

Die topische Lokalisation und das Verhalten von Nora-
drenalin und Dopamin (3-Hydroxytryptamin) in der Sub-
stantia nigra.

Wien.Klin.Wschr. 18 (1963) 309

HORNYKIEWICZ, O.

Zur Frage des Verlaufs Dopaminergner Neuronen im Ge-
hirn des Menschen.

Wien, Klin.Wschr., H. 47 (1964) 834-835, 76.Jr.

HORNKIEWICZ, O., M. STOKMAYER

Biochemisch-pharmakolog. Grundlagen für die klinische
Anwendung von L-Dopa bei Parkinson-Syndrom.
Med. Klin., 57 (1962)

HUTSCHMIDT, H.J.

Über die reflektorischen Grundlagen des Parkinson-
Tremors.
Dtsch.Z. Nervenheilk. 179 (1959) 298-308

KIM, Y.K.

Effekt of stereotaxic Operations on Lung Funktion and
Acid-base Equilibrium in Parkinson-Patienten.
4th Symp. Int. SOC. Res. Stereoccephalotomy, New York
1969. Confin. Neurol. 32 (1970) 100-104

LEVY, A.

Stereotactic brain operations in Parkinson's Syndrome
and related motor disturbances. Comparison of lesions
in the pallidum and thalamus with those in the internal
capsule.
Confin. Neurol. (Basel) Suppl. 29, (1967)

LOVENBERG, W., H. WEISSBACH, S. UDENTRIED

Aromatic 1-Aminoacide decarboxylase.
J.Biol. Chem. 237 (1962) 89

MATTHEWS, P. B.C., C. RUSHWORTH

The selective effect of procaine on the stretch reflex
and tendon jerk of soleus muscle when applied to its
nerve.
J.Physiol. 135 (1957) 245

MC GEER, P.L., J.E. BOULDING, W.C. GIBSON, R.G. FOULKES
 Drug induced extrapyramidal reactions.
 J. Amer. med. Ass., 177 (1961) 665

MEYERS, R.

The modification of alterneting tremors, rigidity and
 festination by surgery of the basal ganglia.
 In: Basal Ganglia, Bd. XXI, hsg. von Res. Publ. Ass. Nerv.
 ment. dis. 21 (1942) 602-665. Williams Wilkins, Balti-
 more 1942

MONAKOW VON, C.

Die Lokalisation im Großhirn und der Abbau der Funktion
 durch corticale Herde.
 Bergmann, Wiebaden 1914

MONTAGO, K.A.

Catechol compounds in Rat Tissues and in Brains of
 different animals.
 Nature, 180 (1957) 244

MUNDINGER, F., H. UHL

Die Genauigkeit der röntgenologischen Zielpunktbestim-
 mung bei stereotaktischen Operationen.
 Fortschr. Röntgenstr. 103 (1965) 419-431

MUNDINGER, F., O. ZIMSSER

Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur stereotak-
 tischen Thalamotomie der oralen Ventralkerne bei extra-
 pyramidalen Bewegungsstörungen (Somatotopie, optimale
 Läsionsorte und Winkelpositionen der Elektrode)
 Neurochirurgia 2 (1966) 41-46

MUNDINGER, F., O.ZIMMER,
 Variationen der oralen Ventralkerne des Thalamus.
 Untersuchungen zur Stereotaxie extrapyramidal-mo-
 torischer Erkrankungen.
 Arch. Psychiat. Nervenkr. 207 (1965) 342-359

MUNDINGER, F., T.RIECHERT
 Indikationen und Langzeitergebnisse von 1400 uni-und
 bilateralen stereotaktischen Eingriffen beim Parkinson-
 Syndrom.
 Wien. z.Nervenheilk. 23 (1966) 147-170

NASHOLD, B.S., N. KIRSHNER
 The metabolism of adrenalin and noradrenalin in patients
 with basalganglia disease.
 Neurology 13 (1963) 753-757

OPPEL, F.
 Änderungen des extrapyramidel-motorischen Bewegungsab-
 laufes bei Gabe von L-Dopa und Decarboxylasehemmern bei
 Parkinson-Kranken mit und ohne Vergleich zu ausschließ-
 licher L-Dopa-Gabe.
 Inang.Diss., Berlin (1973)

OPPEL, F., U.HÜTTEMANN
 Das Atemverhalten Parkinson-Kranker mit überwiegender
 Akinese unter der Therapie mit decarboxylase-geblocktem
 L-Dopa.
 Deutsche Medizinische Wochenschrift.

PARKINSON, J.

An eassay on the shaking palsy.

In: James Parkinson, MCCRITCHLEY ed. London:

Mc. Millan and Co. Ltd. 1955

PLETSCHER, A., P.A.SHORE, B.B.BRODIE

Serotonin as amediator of reserpine action in brain.

J.Pharmakol. 116 (1956) 84

PLETSCHER, A.

Monoaminoxydase-Hemmer.

Dt.Med.Wschr. 86 (1961) 647-657

POIRIER, L.J., T.L.SOURKES

Influence of the substantia nigra on the catecholamine content of the striatum.

Brain 88 (1965) 181-192

PUTNAM, T.J.

Treatment of unilateral paralysis agitans by section of lateral pyramidal tract.

Arch. Neurol. Psychiat. (Chic). 44 (1940) 950

RUSHWORTH, G.

Spasticity and rigidity: An experimental study and review.

J.Neurol. Neurosurg. Psychiat. 23 (1960) 99

SCHMIDT, K., G.KANIAK

Über Atemfunktionsstörungen beim Parkinson-Syndrom.

Neurochirurgica, V3, 2, (1960) 182-193

SCHWAB, R.S.

Combining L-Dopa and Amantadine Hydrochloride.

In: A.Barbeau, F.H.Mc.Dowell ed. , L-Dopa and

Parkinsonism. F.A.Davis Co.

Philadelphia, Pa. 58 (1970)

SIEGENTHALER, W.

Klinische Pathophysiologie.

Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1970

SIEGFRIED, J.

Die Parkinson'sche Krankheit und ihre Behandlung.

Springer-Verlag, Wien, New York 1968

SPATZ, H.

Über den Eisennachweis des Gehirns, besonders in Zen-

tren des EPS. Z. ges. Neurol. Psychiat. 77 (1922) 261

STIEVE/KIRSCHKE

Zeichenvorlage für die Vorlesung über das Nervensystem
und die Sinnesorgane des Menschen.

VEB Gustav Fischer-Verlag, Jena (1964) 110-111

STRUPPLER, A., E.STRUPPLER, R.S.SCHWAB

Neurophysiologische Befunde beim extrapyramidalen Ri-
gor.

Dtsch. Z.Nervenheilk. 181 (1960) 280-291

STRUPPLER, A.

Spastik-Ein gestörter biologischer Regelvorgang.

Dtsch.Z.Nervenheilk. 180 (1960) 172-175

STRUPPLER, A. E.STRUPPLER

Veränderungen der Motoneuronaktivität auf elektrischen Reiz eines Thalamuskernes (V.o.a.) während stereotaktischer Parkinson-Operationen. Arch. Psychiat. Nervenkr. 203 (1962) 483-499

TZAVELLAS, O.

Der Effekt einer Kombination von L-Dopa und einem Stoff der Amphetamin-Reihe beim akinetischen Parkinson-Patienten mit und ohne stereotaktischer Operation. Insug. Diss. Freiburg 1965

UMBACH, W.

Elektrophysiologische und vegetative Phänomene bei stereotaktischen Operationen.

Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York 1966

UMBACH, W., F.OPPEL

Die kombinierte Parkinson-Therapie mit Amantadin. München. Med.Wschr. 115 (1973) 604-606

UMBACH, W., D.BAUMANN

Die Wirksamkeit von L-Dopa bei Parkinsonpatienten mit und ohne stereotaktischem Hirneingriff.

Arch. f.Psychiatrie u.U. f.d.ges.Neurologie, 205 (1964) 281-292

UMBACH, W., O.TZAVELLAS

Zur Behandlung akinetischer Begleitsymptome beim Parkinson-Syndrom.

Dtsch.Med.Wschr.90 (1965) No.44, 1941-44

UMBACH, W., J.WOYWODE

Der Effekt eines Stoffes der Amphetamingruppe beim Parkinson-Syndrom mit überwiegender Akinese.

Med. Welt(1965) 2329-2336

UMBACH, W.

Was leistet L-Dopa bei der Behandlung der Parkinson-Akinese? (Bemerkungen zur gleichnamigen Veröffentlichung von K.Aebert in dieser Wochenschrift 92 (1967) 483.

Tsch.med.Wschr. 92 (1967) 1241-1243, No.27

UMBACH, W., Y.K.KIM, CH.ZEYTOUNTCHIAN

Gezielte Ventrikeldarstellung bei stereotaktischer Operation.

Dtsch.med.Wschr. 95 (1970) 2211-2214

UMBACH, W.

Das Parkinsonsyndrom, diagnostische Hilfen und therapeutische Wege. Töchl. Praxis 11, No.1, (1970) 45-52

UMBACH, W.

Stereotaktische oder konservative Therapie des Parkinsonsyndroms und anderer zentraler Störungen. Beilagen zu Berliner Ärztebl. 83 (1970), No.13

UMBACH, W.

Elektrophysiologische und vegetative Phänomene bei stereotaktischen Operationen.

Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York, 1966

UNBACH, W.

Stereotaktische und/oder L-Dopa-Therapie des Parkinson-Syndroms. In: Der Forschungsbericht über die Entwicklung der Behandlung des Morbus-Parkinson (1817-1970) W. Kapp und K.H. Leickert ed., Roche Report, (1971) 52-64

UMBACH, W., F.OPPEL

Recent results in combined Parkinson therapy. In: Symposion Intern. Neurochirurgen Kongreß Moskau 1971 (im Druck)

VÖLLER, G.W. und ULM

Prüfungsergebnisse mit Prodipin von 1974
(noch nicht veröffentlicht)

WALSH, E.G.

Physiology of the nervous system.
2. Aufl. Longmans, London 1964

WARD, A.A., W.S. MC CULLOCH, H.W.MAGOUN

Production of alternating tremor at rest in monkeys.
J.Neurophysiol. 11 (1948) 317

WARD, A.A., J.STERN

Thalamic inhibition of the myotatic reflex in man.
J. Neurosurg. 20 (1963) 1033

LEBENS LAUF

Am 16.11.1938 wurde ich, Ahmed Hayajneh, als Sohn des Beamten Salem Hayajneh und seiner Ehefrau Fatima in Deirsneh geboren.

Von 1945 bis 1958 besuchte ich die Schule in Irbed und verließ diese nach dem Abitur.

1965 begann ich mein Studium an der Humboldt-Universität Berlin. 1971 beendete ich dieses und erhielt am 2. Juni meine Approbation als Arzt. Ich kehrte in meine Heimat zurück und arbeitete vom 1.10.1971 bis 1.8.1972 im Prinzessin Basma Hospital als Assistenzarzt in der Chirurgie.

Vom 15.9.1972 bis 31.1.1973 arbeitete ich in Berlin im Königswarter Krankenhaus und vom 1.5.1973 bis 31.7.1973 im Wenckebach-Krankenhaus als Assistenzarzt in der Chirurgie.

Ab 1.8.1973 erhielt ich eine Anstellung als Wissenschaftlicher Assistent in der Neurochirurgie im Klinikum Steglitz und arbeitete dort bis 31.12.1974.

Zum 1.1.1975 zog ich nach Hannover und arbeite hier als Assistenzarzt in der Neurochirurgischen Klinik des Nordstadt-Krankenhauses.

